THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir
LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

par

Jacques MANIEY

1re THÈSE. — **Influence des agressions sur la teneur en potassium et en sodium du plasma chez la Ratte gestante ou non gestante et chez le fœtus.**

2e THÈSE. — **Propositions données par la Faculté.**

Soutenues le 26 mars 1966, devant la Commission d'Examen

MM. A. JOST, *Président*

P. BUSER, F. MOREL } *Examinateurs*

MASSON & Cie, ÉDITEURS
Libraires de l'Académie de Médecine
120, boulevard St-Germain, Paris-VIe
1967

THÈSES

présentées

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

pour obtenir
LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

par

Jacques MANIEY

1re THÈSE. — Influence des agressions sur la teneur en potassium et en sodium du plasma chez la Ratte gestante ou non gestante et chez le fœtus.

2e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 26 mars 1966, devant la Commission d'Examen

MM. A. JOST, *Président*

P. BUSER, F. MOREL, *Examinateurs*

MASSON & Cie, ÉDITEURS
Libraires de l'Académie de Médecine
120, boulevard St-Germain, Paris-VIe
1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

Professeurs

Le Doyen . . . . M. ZAMANSKY

PRENANT	T	Anatomie et histologie comparée
GRASSE	T	Évolution des êtres. organisés.
PRÉVOST	T	Chimie organique.
WYART	T	Minéralogie et cristallographie.
TEISSIER	T	Zoologie.
AUGER	T	Physique quantique et relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique E.N.S.
CARTAN	T	Mathématiques E.N.S.
LAFFITTE	T	Chimie générale.
N.	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du globe.
Mlle COUSIN	T	Biologie animale S.P.C.N.
CHRÉTIEN	T	Chimie générale.
BOCQUET	T	Zoologie.
KADTLER	T	Physique E.N.S.
ÉPHRUSSI	T	Génétique.
GAUTHERET	T	Biologie végétale P.C.B.
LUCAS R.		Recherches physiques.
THOMAS A.	T	Biologie cellulaire.
MORAND	T	Physique enseignement.
SOLEILLET	T	Physique P.C.B.
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.
DRACH	T	Zoologie.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosph.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale S.P.C.N.
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie physique.
THELLIER	T	Physique du globe.
PONCIN.	T	Mécanique générale.
DUBREIL.	T	Arithmétique et théorie des nombres.
QUELET	T	Chimie organique.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Géologie.
TRILLAT	T	Microscopie et Diffract. Électronique.
WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T	Théorie physique.
AMIEL.	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minéralogie et cristallographie.
J.P. MATHIEU	T	Physique optique.
COUTEAUX	T	Cytologie.
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et topologie
FELDMANN	T	Biologie végétale marine.
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des probabilités et physique mathématiques.
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et intégral.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.
MALAVARD.	T	Aviation (technique aéronautique).
BRELOT	T	Analyse supérieure.
NORMANT	T	Synthèse organique.
BENARD	T	Chimie minérale.
DUGUÉ	T	Statistique.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végétale appliquée.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CHADEFAUD	T	Botanique.
Mlle LE BRETON	T	Physiologie de la nutrition.
LELONG	T	Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS	T	Anatomie et histologie comparées.
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.

Francon	T	Physique S.P.C.N.
Glangeaud	T	Géographie physique, géologie, dynamique.
Dodement	T	Mathématiques MGP.
Pisot	T	Technique mathématique de la physique.
Roch	T	Géologie.
Schatzmann	T	Astrophysique.
Termier	T	Géologie générale.
Zamansky	T	Mathématiques générales.
Lennuier	T	Physique M.G.P.
Routhier	T	Géologie appliquée.
Mme Tonnelat	T	Physique théorique.
Dixmier	T	Mathématiques M.P.C.
Souchay	T	Chimie générale.
Aigrain	T	Électrotechnique.
Brusset	T	Chimie systématique.
M. Levy	T	Physique théorique des hautes énergies.
Mme Chaix	T	Chimie biologique.
Mme Hurel Py	T	Biologie végétale P.C.B.
Pannetier	T	Chimie générale.
Brun	T	Mécanique des fluides I.
Mme Dubreil	T	Mathématiques (Agrégation).
Mme Lelong	T	Mathématiques II E.N.S.
Bellair	T	Géologie S.P.C.N.
Cotte	T	Physique électricité
Dubois J.E.	T	Chimie organique.
Lamotte	T	Zoologie E.N.S.
Olmer	T	Énergétique générale.
Gauthier	T	Mécanique appliquée.
Barchewitz	T	Chimie physique.
Brossel	T	Physique atomique
Buser	T	Physiologie comparée.
Camus	T	Physiologie végétale.
Curien	T	Minéralogie et cristallographie.
Mme Charniaux-Cotton	T	Évolution des êtres organisés.
Possompes	T	Zoologie.
Pullmann	T	Chimie quantique.
Teillac	T	Physique nucléaire et radioactivité.
Ville	T	Économétrie.
Willemart	T	Chimie P.C.B.
Freymann	T	Recherches physiques.
Rollet	T	Chimie minérale.
Mlle Josien	T	Chimie S.P.C.N.
Chevalley	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
Germain	T	Mécanique théorique des fluides
Lucas G.	T	Géologie.
Allard	T	Chimie physique.
Berthelot	T	Physique des particules fondamentales.
Bricard	T	Météorologie.
Mme Albe-Fessard	T	Psycho-physiologie
M. Julia	T	Étude des molécules naturelles complexes.
Magat	T	Physico-chimie des rayonnements.
Mlle Quintin	T	Électrochimie.
Monod	T	Chimie du métabolisme.
De Possel	T	Analyse numérique
Charlot	T	Chimie analytique.
Chatelet	T	Chimie P.C.B.
Mattler	T	Physique S.P.C.N.
Bouissières	T	Radiochimie.
Mme Couture	T	Thermodynamique et Mécanique phys.
Franc	T	Biologie animale P.C.B.
Schnell		Botanique tropicale.
Stolkowski	T	Physiologie générale.
Acher	T	Chimie biologique.
Baudouin	T	Biologie animale P.C.B.
Beaumont		Biologie animale S.P.C.N.
Blamont		Géophysique ionosphère.
Boureau	T	Botanique.
Curie D.	T	Physique M .G.P.
Durand Delga	T	Géologie.
Heller	T	Physiologie végétale.
Tortrat	T	Calcul des probabilités.
Cailleux	T	Géologie S.P.C.N.
Magnan		Physique électricité
Daudel	T	Mécanique ondulatoire.
Mlle Fourcroy		Biologie végétale S.P.C.N.
Mme Choquet-Bruhat		Mécanique analytique et méc. céleste.
Mlle Veil	T	Physiologie générale.
Lwoff	T	Microbiologie.
Siestrunck	T	Mécanique physique et expérimentale.
Cabannes	T	Mécanique générale.
Caire		Géographie physique et géologie dynamique.
Comolet		Mécanique des fluides.
Delloue	T	Physique de l'exosphère.

Houillon		Biologie animale P.C.B.
Olivier		Anthropologie.
Samuel	T	Mathématiques (E.N.S. Jeunes filles).
Thiry	T	Mécanique céleste.
Abeles		Physique S.P.C.N.
Amat	T	Thermodynamique
Aubouin	T	Géologie.
Mme Benoit-Gueutal	T	Physique nucléaire et radio-activité.
Bougis		Biologie marine Villefranche. mer.
Bruhat	T	Mathématiques M.P.C.
Deheuvels	T	Mathématiques propédeutique.
Furon	T	Géologie S.P.C.N.
Mme Gans	T	Génétique.
Geneves		Biologie végétale P.C.B.
Guilbert		Physique C.U.S. Orléans.
Hupe	T	Pétrographie.
Hollande	T	Biologie générale.
Lions	T	Analyse numérique.
Maitte	T	Chimie organique
Nicolas		Géologie appliquée.
Panigel		Biologie générale.
Ravier		Pétrographie.
Roseau	T	Mécanique théorique des fluides.
Roubine		Électronique.
Silber	T	Chimie P.C.B.
Uebersfeld	T	Électronique.
Yvon	T	Théories physiques.
Hervé	T	Mathématiques.
Mme Pecker-Wimel	T	Astrophysique.
Balkanski		Physique M.P.C.
Le Corre	T	Électricité.
Nataf	T	Physique nucléaire et radioacti.
Échalier		Biologie animale P.C.B.
Barraud		Physiologie cellulaire.
Dars		Géologie structurale et appliquée.
Camefort	T	Botanique (agrégation).
Vichniewsky	T	Mécanique industrielle.
Blaquiere		Électronique.
Arnous	T	Physique théorique.
Tatibouet		Chimie (C.S.U. Orléans).
Malliavin	T	Mathématiques propédeutique.
Gaudemar		Chimie propédeutique.
Brousse	T	Mécanique théorique.
Rosch	T	Astronomie.
Guy	T	Physique expérimentale.
Lazard		Mathématiques M.P.C.
Morel P.		Physique M.P.C.
Arsac		Programmation.
Lefebvre		Chimie M.P.C.
Chapeville		Biochimie.
Benoit		Physique C.P.E.M.
Rio		Chimie C.P.E.M.
Jauzein		Géologie E.N.S.
Prévost G.		Biologie C.P.E.M.
Favard P.		Biologie C.P.E.M.
Mlle Ficini		Chimie C.P.E.M.
Lequeux		Astronomie.
Cohen Tannoudji		Physique atomique.
Tavernier		Physique C.P.E.M.
Durand M.		Biologie animale S.P.C.N.
Pascaud		Physiologie.
Mme Petit		Biologie animale C.P.E.N.
Cagnac		Physique agrégation.
Falk-Vairant		Physique nucléaire.
Rigaudy		Chimie S.P.C.N.
Sigwalt		Chimie S.P.C.N.
Fournet		Électricité générale.
Collongues		Chimie C.P.E.N.
Dubert		Biochimie.
Morel F.		Physiologie comparée.
Talbot		Génétique chimique.
Mme Nougarede		Botanique.
François		Zoologie.
Ivanoff		Océanographie physique.
Cadiot		Chimie organique.
Baruch		Physique propédeutique.
Nozières		Physique générale.
Bok		Physique propédeutique.
Slonimski		Génétique.
Krasner	T	Mathématiques.
Benzecri	T	Statistiques.
Vinh Mau		Physique M.G.P.
Duquesnes		Physique C.P.E.M.
Schutzenberger		Programmation.
Tremillon		Chimie M.P.C.
Fayard		Chimie M.P.C.
Buvet		Chimie C.P.E.M.
Authier		Physique M.P.C.
Picinbono	T	Physique C.P.E.M.
Bonnefille		Électrotechnique.
Mme Puisseux Dao		Biologie végétale.

Le Secrétaire général, ... R. Poullain.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le but initial de notre travail était de rechercher si le fœtus possédait un pouvoir d'homéostasie comparable à celui de l'adulte, en particulier pour le maintien de son équilibre hydrominéral; celui-ci est impératif en raison de l'extrême sensibilité des cellules aux variations de la pression osmotique et aux changements qui peuvent survenir dans la composition ionique du liquide interstitiel. Il s'est révélé rapidement que les méthodes expérimentales mises en jeu pour explorer le domaine de la vie fœtale perturbaient les mécanismes d'homéostasie de la mère et risquaient de masquer les réactions propres au fœtus.

Toute recherche portant sur le milieu intérieur du fœtus de Mammifères et en particulier l'analyse de son métabolisme hydrominéral, présente des avantages et des inconvénients par rapport à une étude similaire chez l'adulte.

Ainsi, l'adulte qui dépend entièrement pour sa survie d'un milieu externe où des variations brutales peuvent survenir, doit faire l'effort de maintenir la composition de son milieu intérieur entre d'étroites limites. L'organisme possède, à cet effet, des systèmes régulateurs, mais, comme les cellules qui le composent peuvent périr aussi bien d'un excès que d'une carence d'eau, de sels minéraux, de glucose, etc., chaque système comprend, en général, deux mécanismes antagonistes; ceux-ci, mis en jeu par des variations de sens contraires, se sollicitent mutuellement et amortissent, dans le temps, la variation initiale. En conséquence, l'organisme n'est jamais en équilibre, en ce qui concerne la nutrition, puisque l'apport d'eau, de sels minéraux, d'aliments, est intermittent; les systèmes régulateurs ne sont donc jamais au repos. Cette instabilité complique l'étude de l'adulte malgré l'utilisation de la méthode des bilans et l'emploi de régimes artificiels.

Chez le fœtus au contraire, cette même étude semble facilitée par une certaine constance de la composition du plasma maternel. Ce dernier constitue en effet l'essentiel du « milieu extérieur » pour le fœtus. C'est la seule source à laquelle celui-ci peut puiser les éléments indispensables à son entretien et à sa croissance, bénéficiant ainsi de la régulation homéostatique exercée par la mère. En contre partie, des problèmes théoriques et pratiques nouveaux sont posés, d'abord par l'évolution constante qui déplace sans cesse l'équilibre de l'individu en croissance, ensuite par la position même du fœtus à l'intérieur de l'organisme maternel.

1° Au sujet des conditions de la vie intra-utérine trois questions importantes se posent : le milieu intérieur fœtal est-il différent de celui de l'adulte? Sa composition est-elle susceptible de varier au cours du développement du fœtus? Quels sont les rôles respectifs de la mère et du fœtus dans son élaboration? En ce qui concerne le taux des électrolytes plasmatiques, les auteurs s'accordent pour admettre que les natrémies maternelle et fœtale sont généralement très voisines;

par contre, les résultats portant sur le potassium plasmatique sont discordants : ainsi, chez le fœtus humain, la kaliémie mesurée dans le sang du cordon ombilical est plus élevée que celle de la mère (EDELSTEIN et YLPPO, 1921 ; BAKWIN et RIVKIN, 1927; MAC CANCE et WIDDOWSON, 1953; WIDDOWSON et MAC CANCE, 1956; BATTAGLIA et coll., 1960); de même, chez le fœtus de Mouton, MAC DOUGALL (1949) note une concentration supérieure à celle du potassium plasmatique de l'adulte; chez le Lapin, par contre, cette différence entre les kaliémies maternelle et fœtale n'a pas été retrouvée (YOUNG, 1952).

Avant d'affirmer que la concentration en potassium du plasma fœtal est inférieure, égale ou supérieure à celle de la mère, il semblerait souhaitable de suivre l'évolution de cette concentration au cours de la gestation, dans chaque espèce considérée. Ainsi, chez le Rat, jusqu'au 19e jour et demi de gestation (durée 22 j), la kaliémie du fœtus demeure supérieure à celle de l'adulte; le dernier jour, elle lui devient sensiblement égale (MANIEY, 1959, 1961). Cette dernière constatation est en contradiction avec les résultats publiés par CHRISTIANSON et CHESTER JONES (1957) et ADOLP et HOY (1963) qui considèrent que la kaliémie du fœtus est très supérieure à celle de sa mère jusqu'à l'accouchement. Il est très probable que la discordance des résultats soit imputable à des différences de techniques (MANIEY, 1959, 1965; BARKER, 1961).

Les auteurs qui ont tenté d'évaluer les rôles respectifs du fœtus et de la mère dans l'élaboration du milieu intérieur fœtal n'ont, le plus souvent, accordé au fœtus qu'un rôle passif; les uns n'envisagent même pas, pour celui-ci, la possibilité d'intervenir activement sur son métabolisme hydrominéral; les autres, concluent à l'inexistence de cette intervention. Les modifications de la composition du plasma maternel provoquées par l'emploi de régimes carencés ou par l'ablation de glandes endocrines retentissent en effet sur la composition du plasma du fœtus sans que celui-ci paraisse s'y opposer. Ainsi, WINKLER et collaborateurs (1961) privent de boisson des femelles gestantes (Rats et Cobayes) et constatent, après 3 jours, aussi bien chez les fœtus que chez les mères, une hémoconcentration associée à une hypernatrémie et à une hyperkaliémie. De la même façon, la surrénalectomie de la mère, entraîne une hyponatrémie et une hyperkaliémie, à la fois dans le plasma fœtal et le plasma maternel (CHRISTIANSON et CHESTER JONES, 1957; WAGNER et coll., 1963).

Cette dépendance du fœtus vis-à-vis de sa mère, n'est cependant pas absolue et il est possible que dans certains cas le fœtus soit capable de manifester une certaine autonomie. C'est ce que montrent les travaux de STEWART et WELT (1961) qui soumettent des Rattes gestantes à un régime si pauvre en potassium que la kaliémie maternelle est réduite de moitié et la concentration intracellulaire du potassium abaissée de 15 p. 100; le fœtus continue cependant à accumuler l'ion alcalin et maintient une concentration tissulaire normale. Ces auteurs envisagent deux possibilités pour expliquer l'indépendance manifestée par le fœtus :

ou bien le placenta opère un transport actif de potassium dans le sens mère-fœtus,

ou bien les tissus du fœtus en croissance continue captent si rapidement le potassium, qu'ils créent un gradient de concentration chimique entre les plasmas

maternel et fœtal; dans ces conditions, il y aurait un appel constant de potassium vers le fœtus; ce transport passif sous-entend que la kaliémie fœtale doit toujours être inférieure à la kaliémie maternelle.

Il est à remarquer, que quel que soit le type d'expériences, chroniques ou aiguës, la possibilité n'a pas été envisagée d'une modification extemporanée des échanges transplacentaires, provoquée par les conditions extraphysiologiques auxquelles la mère est soumise. Chez la Ratte, pour atteindre le fœtus, il faut opérer la femelle gestante, sous anesthésie, et l'on ne peut négliger *a priori* les modifications du milieu intérieur de la mère et de celui du fœtus qu'une telle intervention peut entraîner. Or, dès nos premiers essais, destinés à préciser la concentration de certains constituants plasmatiques chez le fœtus de Rat, nous avons constaté que certaines agressions aiguës affectent instantanément la composition des milieux intérieurs maternel et fœtal (Maniey, 1959, 1963).

2° Sur le plan pratique, il convient de déterminer les conditions expérimentales les plus adéquates pour que les taux mesurés des constituants plasmatiques soient les plus proches possibles des taux réels. Étant dans l'impossibilité d'éviter les causes d'erreurs, nous avons tenté de réduire leur incidence en étudiant le mécanisme de leur apparition; nous avons ensuite mesuré leur amplitude de telle sorte qu'il devienne possible de dégager le phénomène physiologique de l'artéfact.

*
* *

Pour faire une telle étude, il nous a paru nécessaire de préciser le mode d'action des différentes agressions sur des femelles non gestantes avant d'aborder le problème plus complexe du fœtus et des relations materno-fœtales.

1° Les expériences préliminaires ont été réalisées sur des animaux anesthésiés qui subirent une agression somatique analogue à l'intervention chirurgicale, effectuée sur les Rattes gestantes, pour prélever les fœtus. Ces recherches nous ont permis d'analyser le rôle du complexe hypothalamo-neuro-hypophysaire et des surrénales dans l'apparition des modifications de la kaliémie, particulièrement affectée par les agressions.

2° Ceci établi, nous avons cherché à voir si la gestation qui modifie le contexte neuro-hormonal, peut conférer à l'animal un comportement particulier lorsqu'il est soumis à une agression. Cette étude nous permettra de comparer les réactions de l'animal gestant à celles du non-gestant, telles qu'elles se manifestent sur la composition de leurs milieux intérieurs respectifs.

3° Après avoir étudié la nature et le déterminisme des altérations subies par le plasma maternel, dans les conditions expérimentales requises pour prélever les fœtus, nous avons recherché dans quelle mesure la composition du plasma fœtal pouvait être affectée. Ceci nous a amené à envisager les relations materno-fœtales et à discuter le rôle joué par les glandes endocrines maternelles et fœtales dans le transport des ions au niveau du placenta.

4° Enfin, nous avons suivi l'évolution de l'équilibre hydrominéral chez le fœtus dans les derniers jours de la gestation; nous avons tenté d'analyser dans quelle mesure le fœtus était capable d'intervenir dans la régulation de son propre milieu intérieur en tenant compte d'une part, des connaissances actuelles sur le fonctionnement hypophyso-surrénalien chez le fœtus (Wells, 1947, 1948; Jost, 1948, 1951, 1954; Jost et Jacquot, 1955; Jost, Jacquot et Cohen, 1960; Cohen, 1955, 1963; Jacquot, 1955, 1956, 1959), et d'autre part, des résultats que nous avons acquis chez l'adulte.

PREMIÈRE PARTIE

ACTION DES AGRESSIONS SUR LES MOUVEMENTS DU Na ET DU K CHEZ LE RAT ADULTE FEMELLE

Introduction

On sait depuis les travaux de Selye qu'une agression (maladie ou tout autre stimulus nuisible) déclenche de la part de l'organisme une série de réactions non spécifiques qui tendent à préserver l'équilibre des tissus. A l'état de tension imposé à l'organisme, SELYE a donné le nom de « stress ». Il s'accompagne de trois manifestations physiopathologiques constantes : hypertrophie des glandes cortico-surrénales, fonte des organes lymphoïdes, ulcérations gastro-intestinales. Il évolue généralement en deux phases : d'abord la réaction d'alarme première réponse de l'organisme face à l'agent pernicieux; ensuite la phase de résistance signe de l'adaptation avec retour aux conditions normales. Une période d'épuisement qui coïncide avec la disparition de l'adaptation peut survenir si l'agression persiste longtemps (SELYE, 1938).

Ayant ainsi énoncé les principes du syndrome général d'adaptation qui tend à rétablir les conditions de vie normale des cellules, SELYE, comme endocrinologiste, démontra que la production de corticostimuline et de corticostéroïdes y jouait un rôle prépondérant; en tant que clinicien, il essaya d'activer la guérison en renforçant la défense naturelle de l'organisme par des injections hormonales. Il découvrit ainsi les maladies d'adaptation. Elles surviennent, sans intervention d'un agent causal extérieur, lors d'une hypersécrétion endocrinienne intense et prolongée ou à la suite de l'administration abusive d'hormones exogènes (SELYE, 1946).

Les perturbations consécutives à une agression peuvent être réparties en 3 groupes :

1° celles dues à l'agent causal lui-même;

2° les réponses locales plus ou moins spécifiques;

3° enfin, les réactions générales non spécifiques; parmi ces dernières, dont l'énumération est impossible tant elles sont nombreuses, les modifications de la composition du milieu intérieur ont spécialement retenu l'attention, en particulier celles qui découlent du bouleversement du métabolisme de l'eau et des sels

minéraux. Howlett et collaborateurs (1937, 1940) voyaient dans ces perturbations, la manifestation d'une activité semblable à celle des extraits cortico-surrénaliens, tandis qu'au contraire, Feyel et collaborateurs (1942) attribuaient la diminution post-opératoire du chlorure de sodium dans le sang et l'urine, à l'insuffisance surrénalienne qui prédomine dans la phase de choc de la réaction d'alarme.

Ces interprétations contradictoires semblent résulter du fait que les auteurs ont effectué leurs observations après des délais variables.

Il faut en effet considérer les perturbations du métabolisme électrolytique sous deux optiques différentes, selon qu'elles résultent d'une agression aiguë ou d'un état chronique; et envisager les effets de l'ablation des glandes hypophysaire et surrénalienne que l'on sait impliquées dans la régulation de ce métabolisme.

L'hypophysectomie chronique ne modifie guère le métabolisme du sodium et ne produit pas de changement de la concentration du potassium dans le plasma, les tissus ou l'urine (Selye, 1949). La zone glomérulée qui secrète les minéralocorticoïdes n'est d'ailleurs pas atrophiée; elle semble capable de régler l'excrétion des ions en fonction de leurs concentrations plasmatiques; peut-être est-elle gouvernée par l'appareil juxta-glomérulaire (Hartroft et Hartroft, 1955; Marx et Deane, 1963) (Hartroft et Edelman, 1960), peut-être est-elle directement sensible aux variations de la natrémie et de la kaliémie; on comprend alors que la constance du milieu intérieur en électrolytes échappe au contrôle hypophysaire dans les conditions de vie normale.

Cependant, l'hypophysectomie rend l'animal incapable de faire face rapidement à une agression; l'atrophie de la zone fasciculée coïncide avec la disparition des facultés d'adaptation. Faut-il attribuer aux glucocorticoïdes, sécrétés abondamment chez l'animal entier, les modifications électrolytiques du milieu intérieur en cas d'agression?

La surrénalectomie chronique, comme la maladie d'Addison, rend négative la balance du sodium et diminue sa concentration dans le plasma et les tissus. On note une hyperkaliémie avec réduction du potassium intracellulaire (Friedmann et coll., 1962).

Ces troubles sont corrigés par des extraits surrénaliens et divers corticostéroïdes qui n'ont pas forcément des propriétés minéralocorticoïdes pures (Selye, 1949). Pour Swingle et collaborateurs (1959) également, les glucocorticoïdes améliorent l'état général, bien qu'ils aggravent les désordres du milieu intérieur.

Il faut également distinguer entre les effets aigus et les effets chroniques d'une agression ou d'une injection. Ainsi Kendall et collaborateurs (1937) et Selye (1946) considèrent l'hyperkaliémie et l'hyperkaliurie comme des changements caractéristiques de l'agression; les cellules lésées libèreraient beaucoup de potassium. Cette réponse est tellement constante qu'elle a été considérée comme un critère de la réaction d'alarme.

Au stade de résistance, les valeurs du potassium sanguin et urinaire redeviennent normales. Dans la phase d'épuisement, une grave hypokaliémie peut

survenir. Ce résultat est à rapprocher de l'effet de l'ACTH administrée longtemps : chez l'homme (Sprague et coll., 1950) et le Rat (Ingle et coll., 1947), l'administration chronique d'ACTH produit une perte sévère de potassium par l'urine.

Nous nous proposons de rechercher si les agressions aiguës modifient rapidement les concentrations des électrolytes dans le plasma, puis d'analyser le mécanisme de leur action.

Résultats

1° Taux des électrolytes (Na et K) plasmatiques chez la Ratte normale

Désirant étudier le métabolisme des électrolytes chez le Rat, nous avons recherché un anesthésique dont l'emploi ne modifierait ni la kaliémie, ni la natrémie de l'animal. Nous avons comparé ces valeurs obtenues chez les animaux témoins (tabl. I), tués par un coup sur la nuque, à celles des animaux anesthésiés soit au pentobarbital, soit à l'éther.

TABLEAU I

Valeurs de la natrémie et de la kaliémie chez les Rats femelles témoins non anesthésiés et chez les animaux anesthésiés au pentobarbital ou a l'éther

Durée de l'anesthésie	Nature de l'anesthésique	Taux plasmatique mEq/l ± s	
		Na	K
0 minute (témoins)		142,5 ± 4,6	4,48 ± 0,14
15 minutes	Éther		3,88 ± 0,22
	Nembutal		
30 minutes	Éther	142,8 ± 4,0	3,40 ± 0,20
	Nembutal	144,00 ± 4,20	4,40 ± 0,19
45 minutes	Éther		3,30 ± 0,13
	Nembutal		4,45 ± 0,15
60 minutes	Éther	142,2 ± 3,9	3,33 ± 0,12
	Nembutal	142,6 ± 4,5	4,55 ± 0,17

a) ***Anesthésie au pentobarbital***

Le sang des animaux a été prélevé 30 minutes, 45 minutes ou 60 minutes après l'injection d'une dose anesthésique de pentobarbital. L'anesthésie au pentobarbital ne modifie ni la kaliémie, ni la natrémie du Rat entre 30 et 60 minutes après l'injection (tabl. I). Nous pourrons donc considérer les animaux anesthésiés au pentobarbital comme possédant une kaliémie et une natrémie normales au moment où on les soumettra à une expérimentation supplémentaire (agression non spécifique); si des variations surviennent alors, elles seront attribuables à l'agression non spécifique.

Action d'une agression non spécifique. — Trente minutes après l'administration d'une dose anesthésique de pentobarbital, des animaux subissent une inter-

TABLEAU II

VALEURS DE LA NATRÉMIE ET DE LA KALIÉMIE CHEZ LES ANIMAUX NORMAUX ANESTHÉSIÉS SOIT AU PENTOBARBITAL, SOIT AU PENTOBARBITAL PLUS MORPHINE SOIT A L'ÉTHER, SOIT AU PENTOBARBITAL PLUS ÉTHER

ACTIONS DE DIVERSES AGRESSIONS

ANESTHÉSIQUE	TAUX PLASMATIQUE DU SODIUM mEq /l ± s			
	Nembutal	Nembutal et morphine	Éther	Nembutal et éther
Témoins	142,6 ± 4,5	140,6 ± 5,2	142,2 ± 4,8	141,8 ± 4,8
Laparotomie	142,8 ± 5,2	141,6 ± 5,4	145,0 ± 3,7	
Simulacre de surrénalectomie	140,2 ± 5,0	141,8 ± 4,9	142,1 ± 4,5	
Injection intraveineuse d'eau salée	141,5 ± 4,2	142,0 ± 5,0		
ANESTHÉSIQUE	TAUX PLASMATIQUE DU POTASSIUM mEq /l ± s			
	Nembutal	Nembutal et morphine	Éther	Nembutal et éther
Témoins	4,55 ± 0,17	4,65 ± 0,20	3,33 ± 0,12	4,30 ± 0,24
Laparotomie	3,55 ± 0,25	4,90 ± 0,23	2,70 ± 0,20	
Simulacre de surrénalectomie	3,65 ± 0,22	4,70 ± 0,15	2,84 ± 0,18	
Injection intraveineuse d'eau salée	3,90 ± 0,15	4,35 ± 0,18		

vention chirurgicale (laparotomie, simulacre de surrénalectomie, injection intraveineuse d'eau salée à 9 ‰) : le sang est prélevé 20 à 30 minutes plus tard.

Le tableau II permet de comparer les valeurs de la natrémie et de la kaliémie des animaux ayant subi une intervention chirurgicale à celles des animaux intacts. Ni la laparotomie, ni le simulacre de surrénalectomie, ni l'injection intraveineuse

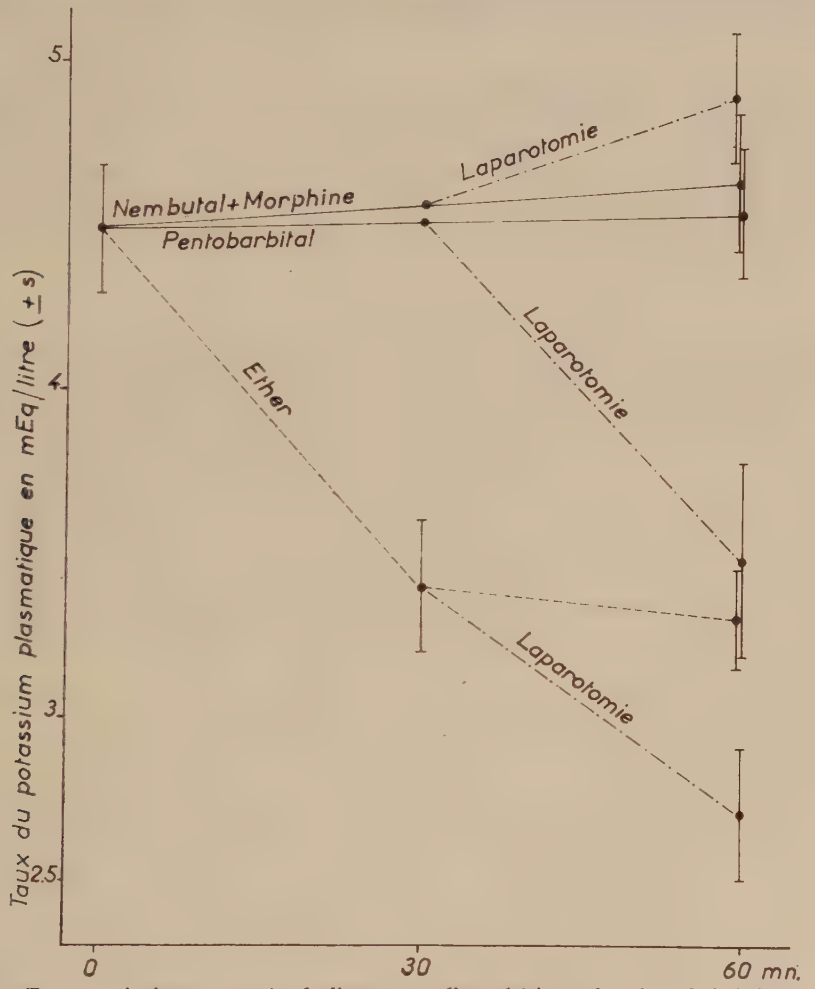

FIG. 1. — Actions comparées de divers types d'anesthésie sur la valeur de la kaliémie. Effet d'une agression chirurgicale.

d'eau salée à 9 p. 1 000 ne modifient la natrémie des animaux. Par contre, ces opérations produisent une hypokaliémie (la différence avec la kaliémie des animaux témoins est hautement significative; dans les 3 cas, $P < 0{,}001$). Cette chute du taux du potassium plasmatique semble d'autant plus intense que le traumatisme est plus important (tabl. II, fig. 1).

b) ***Anesthésie à l'éther***

L'anesthésie à l'éther est sans action sur la natrémie mais abaisse progressivement la kaliémie entre 0 et 30 minutes après le début de l'inhalation et la maintient 25 p. 100 plus bas que la normale, jusqu'à 60 minutes (tabl. I, fig. 2). La différence avec la kaliémie des animaux témoins est hautement significative : $P < 0{,}001$.

Action d'une agression non spécifique. — Les 2 types d'intervention chirurgicale, la laparotomie ou la surrénalectomie fictive, pratiquées sur des animaux préalablement anesthésiés à l'éther, n'affectent pas la natrémie (tabl. II); cependant ces opérations abaissent la kaliémie, comme nous l'avons déjà constaté chez les animaux anesthésiés au pentobarbital. L'action de l'éther et de l'opération s'additionnent : le chute de la kaliémie atteint 40 p. 100 (fig. 1).

c) ***Discussion***

Ces premiers résultats montrent d'une part que l'anesthésie à l'éther provoque une hypokaliémie notable qui s'installe rapidement, tandis que le pentobarbital ne modifie pas le taux du potassium plasmatique; d'autre part, les agressions somatiques abaissent la kaliémie quel que soit l'anesthésique utilisé.

Cette diminution de la concentration du potassium dans le plasma sous l'influence de l'éther pourrait être la conséquence, soit d'une dilution par un afflux d'eau de l'espace intracellulaire, soit du départ du potassium extracellulaire vers les cellules ou le rein. Le fait que l'hématocrite des animaux anesthésiés à l'éther (56 %) et celui des animaux opérés sous anesthésie au pentobarbital (54,3 %) ne diffèrent pas de l'hématocrite des animaux témoins (54,8 %) écarte la première hypothèse.

On peut donc conclure que le potassium quitte le compartiment extracellulaire et passe dans les cellules ou dans l'urine quand l'animal est soumis à une agression telle que l'inhalation d'éther ou une opération chirurgicale.

La question se pose alors de savoir si l'éther et l'agression opératoire provoquent le départ du potassium extracellulaire par le même mécanisme. On peut admettre que l'éther par sa diffusion dans l'organisme puisse agir directement au niveau des membranes cellulaires et favoriser ainsi l'entrée du potassium dans les cellules. L'hypokaliémie serait alors un effet spécifique. On comprendrait mal, par contre, que des opérations aussi diversement localisées que la laparotomie, la surrénalectomie fictive et la dissection de la veine saphène produisent le même effet, sans un médiateur commun.

Ce que l'on connaît à l'heure actuelle du rôle prépondérant joué par les hormones hypophysaires et surrénaliennes dans le maintien de l'équilibre hydrominéral, d'une part, et les données que l'on possède concernant l'action des agressions sur les relations hypophyso-surrénaliennes, d'autre part, ont tout naturellement orienté nos recherches vers une médiation éventuelle de la surrénale et de l'hypophyse.

Mode d'action des agressions non spécifiques. — SELYE (1936) a montré que de nombreux types d'agressions différant par leur nature et leurs effets spécifiques, possèdent la propriété commune de stimuler la surrénale. La zone fasciculée est stimulée par l'intermédiaire de l'hypophyse. La région médullaire, sollicitée par voie nerveuse, augmente sa sécrétion d'adrénaline.

La chirurgie abdominale, comme la laparotomie, la surrénalectomie unilatérale, provoquent une chute importante de l'acide ascorbique surrénalien

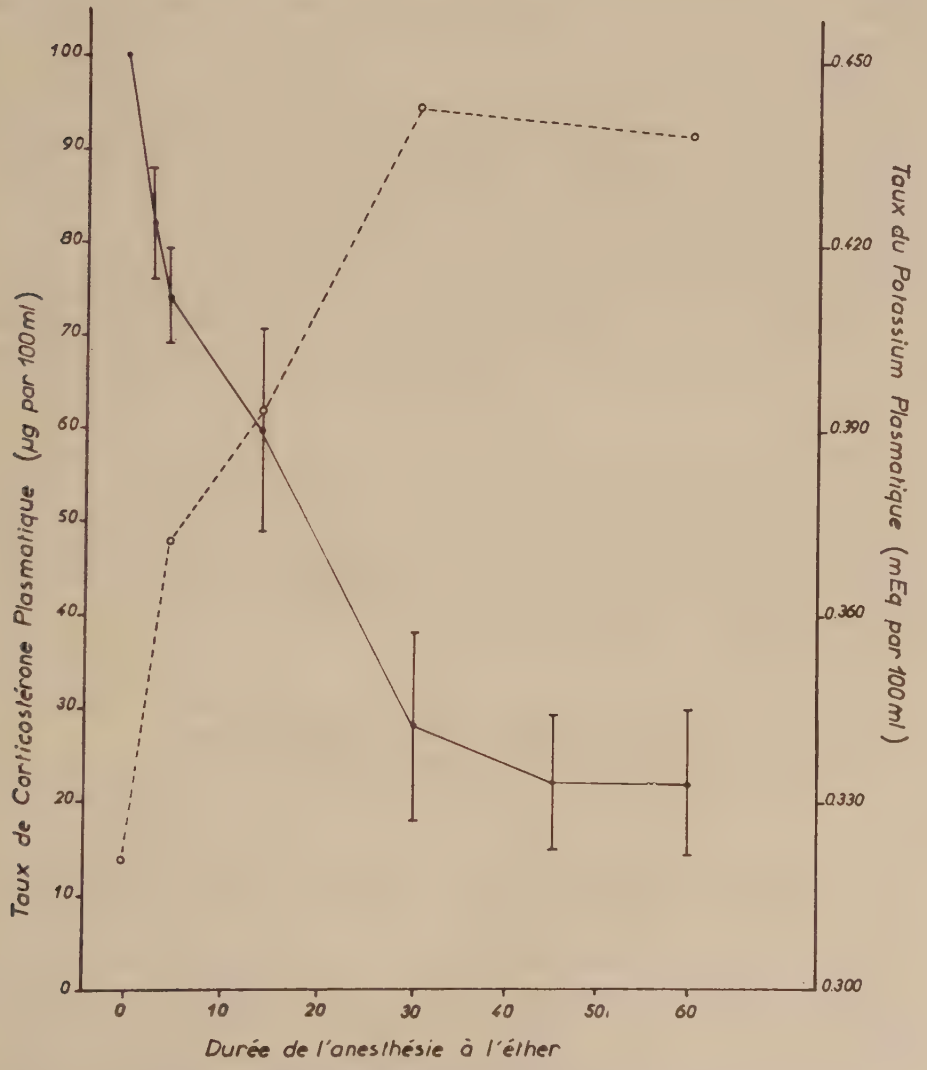

FIG. 2. — Action de l'éther en fonction du temps sur :
1° Le taux de corticostérone circulante (d'après KITAY, 1961) (*courbe en pointillés*).
2° La kaliémie (*courbe en traits pleins*).

(Munson et Briggs, 1955), ainsi que le simulacre de surrénalectomie, la canulation de l'artère ou de la veine fémorale et la stimulation du sciatique (Brodish et Lang, 1960). L'injection intraveineuse d'histamine ou d'hormone antidiurétique et l'injection sous-cutanée d'adrénaline ont la même action (Munson et Briggs, 1955).

Mode d'action de l'éther. — Après l'inhalation d'éther, on note une stimulation de la médullosurrénale. Brewster et collaborateurs (1953) et Woods et collaborateurs (1956) ont, en effet, constaté que cet anesthésique accroît la sécrétion d'adrénaline; mais il est généralement admis que cette hormone provoque une décharge du potassium hépatique et Selye (1949) explique de cette façon l'hyperkaliémie qui suit une agression.

Une stimulation de l'activité de la corticosurrénale survient également après inhalation d'éther; Bowman et Muntwyler (1937) ont constaté que cet anesthésique provoque une déplétion de l'acide ascorbique surrénalien; Beigelman et collaborateurs (1956), Suzuki et collaborateurs (1959), ont noté chez les animaux anesthésiés une augmentation du taux des corticoïdes circulants; enfin Kitay (1961) a montré que l'élévation du taux de sécrétion de la corticostérone était fonction de la durée de l'anesthésie à l'éther. Nous avons reproduit (fig. 2) la courbe publiée par cet auteur et représenté les valeurs prises par la kaliémie aux mêmes intervalles de temps. La figure 2 permet de voir que la corticostéronémie croît et que la kaliémie décroît lorsque l'anesthésie à l'éther dure de 0 à 60 minutes.

Conclusion. — Une agression, telle que l'inhalation d'éther ou un acte chirurgical, abaisse la kaliémie. Cette diminution de la concentration du potassium plasmatique, contemporaine de l'élévation de l'ACTH circulante, de la déplétion de l'acide ascorbique surrénalien et de l'augmentation des corticoïdes circulants, est-elle également une des manifestations non spécifiques de la réaction d'alarme? C'est ce que nous avons voulu vérifier en soumettant des animaux surrénalectomisés aux mêmes types d'agression.

2° Taux des électrolytes (Na et K) plasmatiques chez la Ratte surrénalectomisée

a) *Action à l'éther*

Les résultats consignés dans le tableau III confirment les effets classiques de la surrénalectomie sur le métabolisme hydrominéral : hyponatrémie et hyperkaliémie.

Chez les animaux surrénaloprives, la kaliémie de ceux qui sont anesthésiés à l'éther n'est pas statistiquement différente de celle des animaux recevant du pentobarbital ($0{,}7 < P < 0{,}8$). Puisque la surrénalectomie abolit l'hypokaliémie induite par l'éther, on peut logiquement supposer que la surrénale intervient dans le mécanisme qui permet à l'éther d'abaisser la kaliémie. Ceci indique également que l'action de l'éther ne s'exerce pas directement au niveau cellulaire.

b) ***Action des agressions non spécifiques***

Les deux types d'agressions, la laparotomie ou l'injection intraveineuse d'eau salée isotonique, n'abaissent pas la kaliémie des animaux surrénalectomisés et anes-

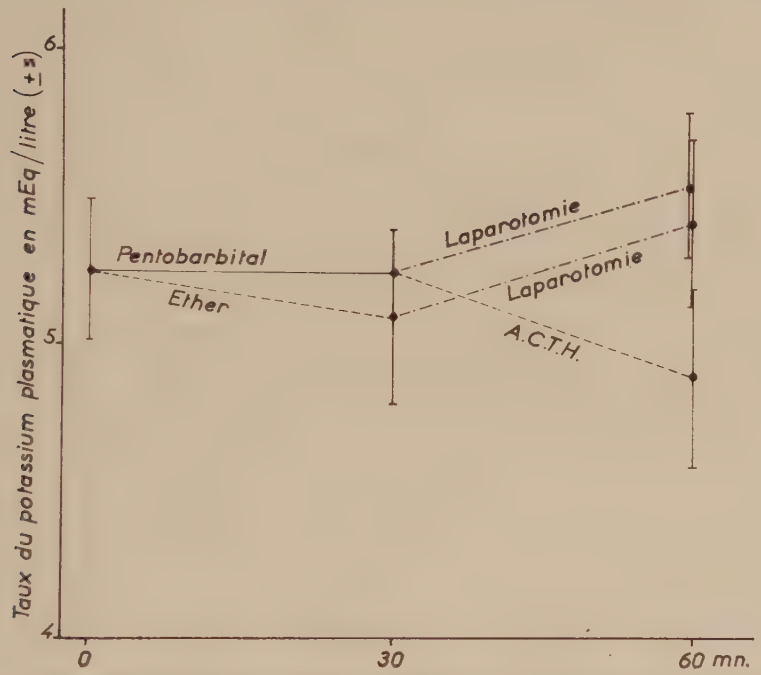

FIG. 3. — Actions de l'éther, d'une agression chirurgicale ou d'une injection intraveineuse d'ACTH sur la kaliémie de l'animal surrénalectomisé.

TABLEAU III

VALEURS DE LA NATRÉMIE ET DE LA KALIÉMIE CHEZ LES ANIMAUX NORMAUX ET SURRÉNALECTOMISÉS
ACTION DES ANESTHÉSIQUES. ACTION DES AGRESSIONS

NATURE DE L'ANESTHÉSIQUE	PENTOBARBITAL		ÉTHER	
Taux plasmatique en mEq/l.	Na ± s	K ± s	Na ± s	K ± s
Animaux normaux	142,6 ± 4,5	4,55 ± 0,17	142,2 ± 3,9	3,33 ± 0,12
Animaux surrénalectomisés	134,0 ± 5,7	5,25 ± 0,24	132,4 ± 5,2	5,10 ± 0,30
Animaux surrénalectomisés avec laparotomie	131,8 ± 5,8	5,55 ± 0,25	133,5 ± 5,2	5,43 ± 0,28
Animaux surrénalectomisés-injection intraveineuse	133,3 ± 5,2	5,10 ± 0,22		

thésiés au pentobarbital (tabl. III, fig. 3). La laparotomie, seule agression pratiquée chez les animaux surrénalectomisés et anesthésiés à l'éther, ne produit pas non plus d'hypokaliémie. La laparotomie produit même une élévation légère mais non significative de la kaliémie sous les deux types d'anesthésie : peut-être les tissus traumatisés libèrent-ils un peu de potassium dans le milieu intérieur. Par conséquent les agressions opératoires déclenchent une hypokaliémie uniquement si les surrénales sont présentes; ces glandes sont donc indispensables pour permettre à l'agression de diminuer la concentration du potassium plasmatique.

c) *Discussion*

L'hypokaliémie provoquée par l'inhalation d'éther ou un traumatisme chirurgical est une des manifestations non spécifiques de l'agression, puisque son apparition nécessite la présence des surrénales. La stimulation de ces glandes est-elle directe?

En ce qui concerne l'éther, Royce et Sayers (1958) ont montré que la décérébration ou la destruction de l'éminence médiane de l'hypothalamus bloquait l'action stimulante de cet anesthésique sur la corticosurrénale.

En ce qui concerne les agressions somatiques, Mac Cann (1953), Mac Cann et Sydnor (1954), Royce et Sayers (1958), de Wied et collaborateurs (1958) ont constaté que des lésions de l'éminence médiane du *tuber cinereum* rendent l'animal incapable de répondre par une réaction surrénalienne à un stimulus aigu, comme la surrénalectomie unilatérale, le choc électrique ou l'injection d'adrénaline. Les lésions de l'hypothalamus, détruisant l'éminence médiane, dépriment la libération de corticostimuline; celle-ci n'apparaît plus à la suite d'un stimulus nuisible aigu; elle est diminuée pour les stimuli chroniques (Mac Cann et coll., 1958).

Le traumatisme chirurgical et l'éther n'agissent donc pas directement sur la surrénale, mais tous les deux provoquent une décharge d'ACTH.

Le taux sanguin d'ACTH s'élève en quelques minutes (Royce et Sayers (1958)). Munson et Briggs (1955), étudiant l'effet inhibiteur d'extraits corticosurrénaliens injectés par voie intraveineuse, vis-à-vis d'une injection d'histamine, montrent que l'hypophyse décharge son ACTH 10 secondes environ après l'agression. La rapidité de cette réponse est compatible avec l'apparition de l'hypokaliémie dès la première minute de l'inhalation d'éther.

Enfin, l'inhalation d'éther qui normalement produit en 30 minutes un accroissement de 500 p. 100 du taux de corticostérone dans le sang surrénalien (Kitay, 1961), ne produit plus qu'un accroissement de 50 p. 100 en 1 heure chez l'animal hypophysectomisé (Girard et coll., 1964).

Conclusion. — La corticosurrénale est l'un des éléments de la chaîne qui permet aux agressions étudiées de déclencher l'hypokaliémie. Si l'action des agressions n'est pas directe et s'exerce par l'intermédiaire de l'hypophyse, l'inhibition de la sécrétion de corticostimuline doit empêcher l'apparition de l'hypokaliémie.

3° Taux des électrolytes (Na et K) plasmatiques chez la Ratte dont la fonction corticotrope hypophysaire est inhibée

a) *Action du pentobarbital*

Inhibition de la fonction corticotrope de l'hypophyse.

Le pentobarbital est considéré comme un inhibiteur de la sécrétion corticostimulante de l'hypophyse. En effet, si l'administration de pentobarbital ne modifie pas la teneur de la surrénale en acide ascorbique chez le Chien ou chez le Rat (Munson et coll., 1955 ; Rerup, 1961) elle réduit le taux sanguin des corticostéroïdes chez le Rat (Rerup, 1962) et chez le Chien (Suzuki et coll., 1962).

L'action inhibitrice du pentobarbital ne s'exerce pas au niveau de la corticosurrénale, puisque Richards et collaborateurs (1956) mesurant le taux de sécrétion des corticostéroïdes chez des Chiens normaux ou hypophysectomisés, constatent que l'anesthésie par le pentobarbital ne modifie en rien la réponse surrénalienne à l'administration de corticostimuline. Enfin, Sayers (1957) a observé une diminution du taux basal de la sécrétion d'ACTH endogène, chez le Rat ayant reçu cet anesthésique.

Observations personnelles. — L'anesthésie à l'éther déclenche une forte chute de la concentration du potassium plasmatique (tabl. I, fig. 1 et 2). Si maintenant on donne de l'éther à un Rat déjà anesthésié au pentobarbital, il n'y a plus aucune modification de la kaliémie. Donc, l'administration du barbiturique empêche l'éther d'agir sur la kaliémie (tabl. II). Or, nous avons rapporté précédemment que le barbiturique était incapable de s'opposer à la fuite du potassium plasmatique chez l'animal soumis à une agression somatique (tabl. II).

Il ressort de ces observations, que l'inhalation d'éther et l'opération chirurgicale mettent en jeu des mécanismes différents pour aboutir au même résultat : décharge d'hormones surrénaliennes.

Essai d'interprétation. — La détermination du niveau auquel le pentobarbital exerce son action inhibitrice peut nous fournir des renseignements sur ce que ces mécanismes ont en commun et sur ce qui les différencie.

Le pentobarbital agit sur la fonction adrénocorticotrope de l'hypophyse sans inhiber celle-ci directement; en effet, après l'injection d'histamine, de vasopressine ou d'adrénaline, l'hypophyse reste capable de libérer de la corticostimuline malgré l'anesthésie préalable au pentobarbital (Briggs et coll., 1955). D'autre part, dans nos expériences, une opération chirurgicale exerce son action hypokaliémiante, comme elle abaisse le taux d'acide ascorbique de la surrénale dans les expériences de Munson et collaborateurs (1955).

Il devient nécessaire d'admettre que des structures nerveuses sont impliquées dans les phénomènes étudiés et qu'il existe des « arcs reflexes » neuro-endocriniens complexes qui permettent au stimulus périphérique de déclencher la sécrétion

surrénalienne. La voie efférente endocrinienne serait commune aux deux types d'agression, puisque des lésions de l'éminence médiane abolissent toute réponse. Les voies nerveuses afférentes seraient distinctes puisque le pentobarbital ne rompt que l'une d'elle.

Actions comparées des anesthésiques au niveau du tronc cérébral. — Il est généralement admis actuellement, qu'une des zones du système nerveux central, les plus sensibles à l'action des anesthésiques est la formation réticulée (French et coll., 1953; Arduini et coll., 1954; King, 1956; Killam et coll., 1958). Le pentobarbital diminue les réponses sensorielles recueillies à ce niveau et déprime la conduction des influx dans le système activateur réticulaire multisynaptique.

Pour Royce et Sayers (1958) la réponse hypophysaire à l'éther est biphasique : a une phase initiale d'excitation de la sécrétion d'ACTH, succède une phase de dépression; durant celle-ci, l'éther, comme le pentobarbital, réduit la libération de l'ACTH par l'adénohypophyse; ce fait est en accord avec l'action dépressive commune de ces agents sur le système nerveux.

L'action du pentobarbital est monophasique et ce barbiturique exerce d'emblée, une réduction de la libération d'ACTH par l'hypophyse (Royce et Sayers, 1958).

On peut supposer qu'il existe une compétition entre le pentobarbital et l'éther au niveau des synapses réticulaires; lorsque le barbiturique est administré le premier, il empêche l'éther d'exercer son action excitatrice et par là de déclencher la libération de corticostimuline.

Cette opinion rejoint les conclusions de Epstein et Munson (*in* Wells, Briggs et Munson (1956)) pour qui le stimulus par l'éther est différent de celui que procurent les injections de vasopressine, d'histamine ou d'adrénaline. En effet, au cours de recherches non publiées, ces auteurs ont constaté que sous anesthésie au pentobarbital, les Rats ne libèrent pas d'ACTH au cours d'une exposition à l'éther. Il faut appliquer une dose intense et prolongée pour obtenir une libération d'hormone corticostimulante après un prétraitement par le barbiturique.

Pluralité des voies afférentes de l'hypothalamus. — Il semble que pour stimuler l'hypothalamus les agressions somatiques empruntent une voie différente de celle que suit l'éther. En effet, le pentobarbital capable de bloquer l'action de l'éther, vraisemblablement au niveau réticulaire, ne peut s'opposer à la libération d'ACTH qui suit une laparotomie par exemple.

Feldman (1963) a démontré l'existence dans le tronc cérébral d'un type de synapse sensible au pentobarbital et d'un type résistant à cet agent; cette hypothèse est compatible avec la notion de dualité des voies sensorielles ascendantes, transportant les décharges dans des conditions différentes.

D'une façon générale la voie *spécifique* est peu sensible aux anesthésiques; on peut supposer que ceux-ci bloqueraient la transmission des influx de la voie non spécifique au niveau de la chaîne polysynaptique de la formation réticulée. Le pentobarbital exerçant d'emblée son action dépressive, s'opposerait au développement de la période d'excitation initiale, due à l'éther.

Les influx nés des agressions somatiques empruntant non seulement la voie non spécifique, bloquée par l'anesthésique, mais aussi la voie spécifique oligosynaptique peu sensible, atteignent toujours le noyau postérolatéral de l'hypothalamus.

Caractéristiques de l'agression par l'éther. — Nous n'avons envisagé jusqu'à maintenant que l'action pharmacologique qu'exercerait éventuellement l'éther sur les structures neuro-végétatives du tronc cérébral. Bien que Smelik (1960) considère cet anesthésique comme un agresseur somatique, on ne peut cependant écarter le facteur émotionnel que comporte l'inhalation par elle-même : l'animal prend conscience d'une situation anormale et son attitude traduit un affolement intense; or Guillemin (1958) a signalé que le taux de corticostérone circulante s'élevait à la suite d'une simple manipulation ou d'un changement de pièce. Nous avons nous-mêmes constaté, sans étudier systématiquement le phénomène, que la kaliémie des animaux s'effondrait, s'ils avaient séjourné dans une pièce bruyante ou s'ils étaient manipulés sans précaution.

Les travaux de Miahle-Voloss (1958) ont montré que les agressions « émotionnelles », comme l'exposition à un bruit continu, libéraient le facteur corticotrope du lobe nerveux de l'hypophyse, tandis que les agressions systémiques libéraient le facteur corticotrope de l'adénohypophyse.

Rochefort et collaborateurs (1959) ont confirmé ces travaux et rapporté que certains agresseurs comme le froid, étaient capables de provoquer une décharge d'ACTH dans les deux lobes hypophysaires; peut-être l'anesthésie à l'éther appartient-elle à la même catégorie : l'anxiété provoquerait au niveau du cortex cérébral la naissance de stimuli qui gagneraient l'hypothalamus et déclencheraient la libération de l'ACTH, stockée dans le lobe nerveux; l'anesthésie préalable au pentobarbital supprimerait le facteur émotionnel au niveau cortical, et, de cette façon, ne permettrait pas l'apparition de la phase d'excitation initiale.

Il est possible que l'éther, en tant que substance chimique, provoque ensuite une décharge du lobe glandulaire et joue comme un agresseur somatique. Si nous avions poursuivi longtemps l'administration d'éther, peut-être aurions-nous constaté une hypokaliémie, malgré l'administration préalable du barbiturique.

Rappelons enfin que l'action de la laparotomie sur la kaliémie se cumule avec celle de l'éther (tabl. II).

Cette constatation complémentaire vient renforcer l'idée que les mécanismes mis en jeu par l'inhalation d'éther et les traumatismes chirurgicaux sont différents.

b) *Action de la morphine*

Le pouvoir analgésique de la morphine relève de l'action dépressive que cette substance fait peser au niveau de l'intégration réticulaire de la douleur (Silvestrini et Longo, 1956); elle prévient la réaction d'éveil cortical. De son côté Brucke (1960) a montré qu'elle empêche l'apparition des potentiels évoqués au niveau de l'hippocampe. Pour Mc Kensie (1964), c'est l'arrivée des influx qui est diminuée et non l'activité hippocampique puisque les potentiels évoqués ne sont pas déprimés au niveau du néo-cortex.

Parallèlement à son activité anti-algique, la morphine administrée sous anesthésie au pentobarbital, s'oppose à la diminution d'acide ascorbique surrénalien qui survient normalement lors d'une agression (laparotomie, dissection du canal cholédoque, surrénalectomie unilatérale, simulacre de surrénalectomie) et à la suite d'une injection d'adrénaline ou d'hormone anti-diurétique (Briggs et Munson, 1955; Ohler et Sevy, 1956).

Dans nos expériences, l'administration de morphine à un animal déjà anesthésié au pentobarbital ne modifie ni sa natrémie, ni sa kaliémie (tabl. II).

En outre, si l'on soumet un animal qui a reçu l'analgésique après le barbiturique à une intervention chirurgicale (laparotomie, simulacre de surrénalectomie, injection intraveineuse), les concentrations des électrolytes plasmatiques ne sont pas affectées; dans le cas de la laparotomie, on peut noter une élévation légère et non significative de la kaliémie. Cette observation est à opposer aux résultats obtenus avec les animaux anesthésiés avec le barbiturique seul; chez ces animaux les mêmes agressions provoquent une hypokaliémie hautement significative.

La morphine administrée à un animal déjà anesthésié au pentobarbital est donc capable de s'opposer à la diminution du potassium plasmatique qui suit normalement une agression, comme elle s'oppose à la chute de l'ascorbie surrénalienne.

Pour localiser la structure nerveuse sur laquelle se développe l'inhibition, Munson et collaborateurs (1955) ont étudié la réponse surrénalienne à l'ACTH exogène, après administration de morphine; les auteurs concluent que la drogue n'empêche pas la stimulation de la surrénale; ils postulent qu'elle agit probablement au niveau du diencéphale. En effet, l'action dépressive de la morphine sur le système nerveux central est bien établie, alors qu'il n'existe pas la moindre indication d'un effet direct sur les glandes endocrines. Les auteurs pensent que l'hypophyse n'est pas inhibée directement, mais indirectement par blocage de l'hypothalamus.

c) *Discussion*

Des stimuli d'origine périphérique sont capables de déclencher un processus qui aboutit à une chute du potassium plasmatique. Ils mettent en jeu un réflexe neuro-endocrinien.

Le tronçon nerveux comporte deux voies dont les fibres ascendantes voisinent dans la moelle épinière; la section de celle-ci au niveau C^7 prévient toute libération d'ACTH consécutive à une stimulation périphérique (Egdahl, 1960). La première voie, dite non spécifique, transporte les messages sensoriels de faible ou de forte intensité jusqu'au noyau ventromédian de l'hypothalamus, en empruntant la chaîne polysynaptique de la formation réticulée. Les barbituriques bloqueraient la propagation de l'influx au niveau de la cellule nerveuse, peut-être en raison de la nature adrénergique des transmissions synaptiques dans cette région du tronc cérébral. La seconde voie, dite spécifique, transporte les messages sensoriels douloureux jusqu'au noyau postérolatéral de l'hypothalamus, le long de la chaîne oligosynaptique passant par le lemniscus. Ni les anesthésiques, ni la décortication

ne l'interrompent (Egdahl, 1961). Seule la morphine prévient l'excitation hypothalamique. Il n'est pas possible, à l'heure actuelle, de savoir si cette drogue paralyse les synapses situées dans l'hypothalamus, ou en amont de cette formation diencéphalique. Peut-être faut-il voir dans les propriétés anticholinergiques de la morphine, la cause de l'action dépressive qu'elle exerce sur les articulations inter-neuroniques.

Des stimuli d'origine corticale, comme l'anxiété (Franksson et coll., 1954); Von Euler et coll., 1959), l'hypnose (Persky et coll., 1959), les perturbations émotionnelles (Bliss et coll., 1956), la peur (Guillemin, 1958) entraînent une décharge de corticostimuline révélée par une augmentation du taux des corticostéroïdes dans le sang veineux surrénalien. Après administration de pentobarbital, ni la décortication, ni les agressions émotionnelles n'augmentent plus le taux basal de l'ACTH.

Le tronçon endocrinien de « l'arc reflexe » est commun à tous les stimuli, que le point de départ de ceux-ci soit périphérique ou cortical. En effet, l'intégrité du complexe hypophyso-surrénalien est nécessaire à l'apparition de l'hypokaliémie provoquée par les agressions diverses; la surrénalectomie ou le blocage pharmacologique des voies afférentes de l'hypophyse, ne permet plus aux agressions d'exercer leur action sur le taux du potassium plasmatique.

En conséquence, l'injection d'hormones hypophysaire (ACTH) ou surrénaliennes (adrénaline, corticostéroïdes) devrait permettre de distinguer celles qui sont impliquées dans le mécanisme.

4° Taux des électrolytes (Na et K) plasmatiques chez la Ratte recevant diverses préparations hormonales par voie intraveineuse

a) *L'injection intraveineuse par elle-même*

La natrémie des animaux n'est affectée ni par l'injection intraveineuse d'eau salée à 9 p. 1 000, ni par les autres interventions chirurgicales (tabl. II); au contraire ces interventions, de même que la dissection du vaisseau, abaissent la kaliémie. Ce résultat n'est pas en accord avec ceux obtenus par Rerup et Hedner (1962). Ces auteurs ont montré qu'une dose massive de pentobarbital empêchait la sécrétion de corticotrophine endogène, consécutive au léger traumatisme que comporte l'approche de la veine fémorale. La discordance des résultats peut s'expliquer de plusieurs manières :

1° Les quantités d'anesthésique que nous administrons sont plus faibles et peut-être le sommeil de nos animaux est-il moins profond, ce qui les laisse encore sensibles à une opération bénigne. Cette hypothèse est renforcée par le fait que nous n'obtenons l'anesthésie complète que 15 à 20 minutes après l'injection, alors que Rerup et Hedner l'obtiennent entre 3 et 4 minutes.

2° Nous mesurons la kaliémie 15 minutes après l'injection intraveineuse,

tandis que la mesure des corticoïdes plasmatiques n'a été faite que 55 minutes plus tard. Si la stimulation surrénalienne est fugace et de faible amplitude, elle peut échapper à la détection. Par contre, nos résultats sont en accord avec ceux de ROCHEFORT, ROSENBERGER et SAFFRAN (1959) qui ont constaté que l'exposition de la veine saphène abaisse de moitié la teneur en corticostimuline du lobe glandulaire de l'hypophyse. Chez nos animaux, l'administration de morphine, avant que ne soit appliqué le traumatisme que comporte l'injection intraveineuse, empêche l'apparition de l'hypokaliémie (tabl. IV); on peut déduire de l'ensemble des observations citées, que l'injection intraveineuse abaisse la kaliémie par stimulation hypophysaire.

b) ***Injection intraveineuse d'adrénaline***

Dès 1946, LONG a observé que toutes les agressions qui provoquent une sécrétion accrue des corticostéroïdes mettent également en jeu le système sympathique et que la libération d'adrénaline est contemporaine de celle de l'hormone corticostimulante. Dans la mesure où une agression neurotrope, comme la laparotomie, le simulacre de surrénalectomie ou l'inhalation d'éther, provoque à la fois une décharge d'adrénaline et une chute du potassium plasmatique, il était intéressant de voir si en injectant l'hormone de la médullo-surrénale, on reproduisait le même phénomène. Si, en effet, cette hormone agissait directement sur la kaliémie, la disparition de la médullo-surrénale chez l'animal surrénalectomisé pourrait rendre compte de l'incapacité des agressions d'abaisser la kaliémie après surrénalectomie.

Dans nos expériences, quelle que soit la dose d'adrénaline (1 µg, 5 µg, 10 µg) injectée par voie intraveineuse à des Rats anesthésiés au pentobarbital, la diminution du potassium plasmatique est du même ordre de grandeur; d'autre part, l'administration de morphine avant l'injection d'adrénaline prévient l'apparition de l'hypokaliémie (tabl. IV). Cette dernière constatation autorise à penser que l'augmentation du taux d'adrénaline circulante (à la suite d'une injection ou d'une libération endogène) n'est pas la cause directe de la diminution de la kaliémie.

Cependant, LONG a supposé que le médiateur des autres stimuli au niveau hypophysaire pouvait être l'adrénaline puisque cette hormone est capable d'augmenter la libération d'ACTH.

Nous avons alors comparé l'hypokaliémie provoquée par l'injection intraveineuse d'adrénaline à celle obtenue en administrant par la même voie un volume équivalent d'eau salée isotonique : la présence de l'adrénaline dans le solvant ne produit pas une chute plus marquée de la kaliémie (tabl. IV).

Ce résultat est en accord avec ceux de MUNSON et BRIGGS (1955) qui ont montré que l'adrénaline en injection intraveineuse, même à doses subléthales, ne stimule pas la libération d'ACTH chez le Rat normal; elle agit si elle est donnée par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée, mais dans ce cas son action est trop lente pour être assimilée à un « stress » tel que l'injection d'histamine ou d'hormone antidiurétique ou tel que l'inhalation d'éther : la réponse hypophysaire à

TABLEAU IV

VALEURS DE LA KALIÉMIE CHEZ LES ANIMAUX NORMAUX ANESTHÉSIÉS AU PENTOBARBITAL
ACTION D'INJECTIONS DIVERSES EN PRÉSENCE OU NON DE MORPHINE

NATURE DE L'ANESTHÉSIQUE	PENTOBARBITAL	PENTOBARBITAL ET MORPHINE
	Taux de potassium plasmatique en mEq/l ± *s* (écart type)	
Témoins	4,55 ± 0,15	4,65 ± 0,20
Eau salée	3,90 ± 0,15	4,35 ± 0,10
Adrénaline 1 µg	3,75 ± 0,25	4,50 ± 0,20
5 µg	3,75 ± 0,20	4,30 ± 0,15
10 µg	3,70 ± 0,25	4,35 ± 0,20
ACTH 20 mU	2,80 ± 0,20	
100 mU	2,50 ± 0,15	2,70 ± 0,15
1 U.	2,60 ± 0,15	
A.D.H. 1,25 mU	4,05 ± 0,25	4,75 ± 0,25

l'histamine est quasi-instantanée (inférieure à 10 sec); pour expliquer la discordance des résultats obtenus en fonction du mode d'administration de l'adrénaline, les auteurs supposent que l'hormone est détruite très rapidement dans le sang. Rappelons que chez l'homme normal, ni la voie intraveineuse, ni la voie sous-cutanée, ne permettent à l'adrénaline d'augmenter le taux sanguin ou urinaire des 17-hydroxycorticostéroïdes (SANDBERG et coll., 1953).

Cependant chez le Rat surrénalectomisé, ROYCE et SAYERS (1958) ont constaté que l'injection intraveineuse d'adrénaline produisait une augmentation de la sécrétion d'ACTH. Selon l'hypothèse de LONG, l'éther et les autres stimuli exerceraient leur action sur la fonction corticotrope de l'hypophyse par l'intermédiaire de l'adrénaline dont ils augmentent la sécrétion au niveau de la médullo-surrénale chez l'animal intact.

Deux arguments s'opposent à cette conception :

1° Chez l'animal décérébré la décharge d'ACTH consécutive à une agression n'a plus lieu, mais l'adrénaline injectée est toujours efficace.

2° Après application d'un stimulus nuisible, la décharge d'ACTH est plus intense chez les animaux surrénalectomisés que chez les animaux normaux (ROYCE et SAYERS, 1958). L'adrénaline sécrétée par la médullo-surrénale ne peut donc être impliquée dans le mécanisme qui provoque la décharge hypophysaire lors d'une agression.

c) *Injection intraveineuse de corticostimuline*

Pour vérifier que l'action inhibitrice de la morphine vis-à-vis des agressions s'exerce au niveau hypothalamo-hypophysaire et non directement sur les glandes surrénales, nous avons injecté un extrait corticotrope par voie endoveineuse à

des animaux anesthésiés au pentobarbital, avec ou sans morphine. Cette expérience devait permettre également de savoir si la stimulation des surrénales par l'ACTH était capable de provoquer une chute du taux de potassium plasmatique aussi rapidement qu'une agression (tabl. IV et fig. 4).

Dans les deux conditions expérimentales, nous avons obtenu une hypokaliémie considérable et de valeur sensiblement égale. Ceci prouve que l'hypoka-

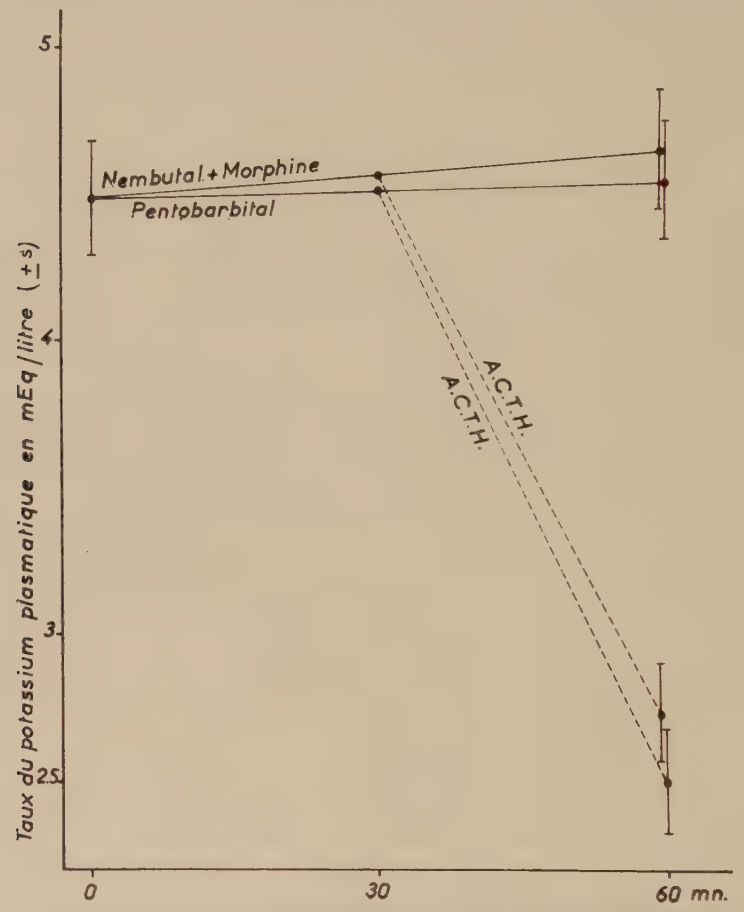

FIG. 4. — Action d'une injection intraveineuse d'ACTH sur la kaliémie du Rat femelle adulte.

liémie provoquée par l'injection d'ACTH n'est pas due à l'acte chirurgical lui-même puisque la morphine ne peut empêcher la chute du potassium plasmatique, contrairement à ce que l'on observe si l'on injecte du sérum physiologique ou de l'adrénaline. Si l'on supplée à une insuffisance hypophysaire, provoquée par la morphine, en injectant l'hormone corticostimulante, la surrénale répond par une décharge de corticostéroïdes et la kaliémie s'effondre. La morphine n'exerce donc pas son action inhibitrice au niveau surrénalien.

Pour 100 mU, la chute de la kaliémie atteint 50 p. 100 et des doses supérieures n'ont pas plus d'effet. Il semble que la corticosurrénale soit stimulée au maximum.

On pourrait évidemment envisager une action extra-surrénalienne de l'ACTH et supposer que cette hormone agit directement au niveau de la membrane cellulaire; elle ferait entrer le potassium dans les cellules ou le chasserait dans l'urine. Mais les expériences de surrénalectomie répondent à cette objection. D'une part, l'hyperkaliémie est un des phénomènes caractéristiques de la privation des surrénales, alors que le taux sanguin d'ACTH est plus élevé. D'autre part, dans nos expériences, l'injection intraveineuse d'ACTH à des animaux normaux déclenche une chute hautement significative de la kaliémie ($p < 0{,}001$) tandis que chez les animaux sans surrénales, la même dose provoque une chute non significative ($p > 0{,}2$) (comparer les fig. 3 et 4). En effet, chez les animaux surrénalectomisés, la même préparation d'extrait hypophysaire provoque une chute légère (— 6 %) de la kaliémie. Nous ne pouvons proposer d'autre explication qu'une persistance possible d'amas de cellules surrénaliennes accessoires, disséminés, maintenus en légère activité sécrétoire par le taux élevé d'ACTH endogène, mais incapable de maintenir une régulation normale du métabolisme électrolytique; ces amas fortement stimulés par l'injection, libéreraient des corticoïdes et abaisseraient ainsi légèrement la kaliémie.

Cependant une libération d'hormone antidiurétique accompagne celle de corticostimuline, à la suite d'une inhalation d'éther ou de l'exposition à un stimulus nuisible physique ou émotionnel, comme en témoignent l'interruption de la diurèse provoquée par l'eau (Verney, 1947; Mirsky et coll., 1953; Ginsburg et coll., 1953, 1956; Mac Cann et coll., 1958). Il nous faut donc envisager l'éventualité d'une action sur la kaliémie de l'hormone antidiurétique endogène, libérée par les agressions que nous avons expérimentées.

d) *Injection intraveineuse d'hormone antidiurétique*

La simultanéité des sécrétions d'A.D.H. et d'ACTH lors d'une agression et la présence de trace d'hormone antidiurétique dans notre extrait corticotrope (d'après les laboratoires de l'Endopancrine, il y a 25 mU d'A.D.H. pour 20 U d'ACTH) ne permettent pas de distinguer l'hormone responsable de l'hypokaliémie.

L'hormone antidiurétique pourrait agir à quatre niveaux :

1° Sur le complexe hypothalamo-hypophysaire. En effet, l'étroite association entre les réponse antidiurétique et corticostimulante aux stimuli nuisibles a suggéré que l'A.D.H. pouvait être la neuro-hormone qui déclenchait la libération de l'ACTH dans la circulation. Il est bien démontré que l'hormone antidiurétique est libérée dans le sang de l'animal exposé aux agressions (Mirsky et coll., 1954) et qu'il y a diminution de la libération d'ACTH chez le Rat atteint de diabète insipide à la suite de lésions hypothalamiques (Mac Cann et coll., 1954). Chez l'homme, l'administration de pitressine ou d'argine-vasopressine produit une augmentation des 17-hydroxycorticostéroïdes dans le sang (Mac Donald et

coll., 1956) tandis que chez le Rat, le taux d'ACTH circulante s'élève (Mac Cann, 1957). Enfin, 2 mU d'argine-vasopressine injectées directement dans le III^e^ ventricule d'un Chien provoquent une libération maximale de corticostimuline.

Cependant Munson et Briggs (1955) ont constaté que la morphine est capable de s'opposer à la libération de corticostimuline par l'hormone antidiurétique; l'A.D.H. serait donc l'un des médiateurs mais non le dernier de la chaîne. La découverte du C.R.F. devait confirmer cette hypothèse. La sécrétion d'ACTH peut être contemporaine et consécutive à celle de l'A.D.H., elle ne lui est pas fatalement subordonnée. Guillemin (1963) admet que l'action de l'A.D.H. sur la sécrétion de l'ACTH est indéniable mais il considère que cet effet n'est pas physiologique. On peut concevoir qu'il existe une parenté structurale entre C.R.F. et vasopressine, ce qui conférerait à celle-ci une certaine activité hypophysiotrope.

2° Le second niveau auquel peut agir l'hormone antidiurétique est la corticosurrénale. En effet, chez le Chien hypophysectomisé (Hume et coll., 1958) et chez le Rat hypophysectomisé (Royce et coll., 1958) une injection de vasopressine provoque une augmentation de la sécrétion de 17-hydrocorticostéroïdes dans le sang veineux surrénalien, accompagnée d'une chute de l'acide ascorbique dans la glande; une perfusion d'A.D.H. directement dans l'artère surrénalienne déclenche une augmentation rapide mais transitoire de la sécrétion de corticostéroïdes (Hilton et coll., 1959); cependant, pour obtenir la sécrétion maximale de corticostéroïdes, telle que l'ACTH la provoque, il faut administrer 100 à 400 mU par minute pendant 7 minutes, ce qui est une dose extraphysiologique.

3° L'action de l'A.D.H. sur le rein est bien connue. Elle porte essentiellement sur l'augmentation de la réabsorption tubulaire de l'eau. L'action directe a été démontrée par Barger et collaborateurs (1958) qui ont perfusé de l'A.D.H. dans l'artère rénale des Chiens normaux aux doses efficaces de 0,2 à 0,8 mU. Ils obtiennent une diminution unilatérale de la diurèse de 40 à 60 p. 100 sans changement significatif de l'excrétion du sodium; ils ne signalent pas de variation de la kaliémie.

4° Enfin, l'action directe de l'hormone antidiurétique au niveau des tissus a été étudiée. Friedmann et collaborateurs (1961) ont administré 25 mU d'A.D.H. par voie intraveineuse chez le Rat; ils constatent alors une chute de la natrémie avec augmentation concomitante du sodium dans les tissus, et une hyperkaliémie contemporaine d'une diminution du potassium cellulaire. Ces mouvements ioniques sont très rapides puisqu'ils se manifestent entre 1 et 18 minutes après l'injection intraveineuse. Ces résultats sont valables aussi bien chez l'animal normal que chez l'animal surrénalectomisé.

En résumé, l'hormone antidiurétique peut abaisser la kaliémie, indirectement en augmentant la sécrétion des corticostéroïdes, mais elle peut l'élever en faisant sortir le potassium des tissus.

Il était donc nécessaire d'étudier l'action de l'A.D.H. sur le potassium plasmatique.

Nous avons injecté à chaque animal une quantité d'A.D.H. égale à celle

contenue dans la dose la plus forte de l'extrait corticotrope administré dans nos expériences précédentes. La préparation hypophysaire contenant 25 mU d'A.D.H. pour 20 U d'ACTH, la dose de 1 U apportait donc, approximativement, 1,25 mU d'A.D.H., c'est cette quantité que nous avons injectée.

L'injection intraveineuse d'hormone antidiurétique diminue la kaliémie de l'animal anesthésié au pentobarbital (tabl. IV). Cette diminution n'est pas statistiquement différente de celle obtenue par les injections de sérum physiologique ou d'adrénaline.

Au contraire l'A.D.H. augmente légèrement (mais d'une quantité non significative) la kaliémie de l'animal qui a reçu de la morphine après le pentobarbital. Cette élévation est à rapprocher de celle constatée après laparotomie, dans les mêmes conditions d'anesthésie. Donc l'A.D.H. n'est pas le facteur hypokaliémant libéré lors d'une agression.

c) *Injection intraveineuse de corticostéroïdes*

La preuve définitive de l'intervention directe des corticostéroïdes sur le métabolisme du potassium au cours d'une agression aiguë serait l'apparition d'une hypokaliémie, après l'injection intraveineuse de ces hormones.

Malheureusement leur caractère de solubilité oppose une difficulté majeure à ce mode d'administration. Ainsi, la corticostérone, hormone la plus abondamment sécrétée par la surrénale du Rat, n'est soluble que dans l'alcool absolu; elle précipite, dès que l'on ajoute un peu d'eau salée isotonique, pour éviter d'injecter de l'alcool pur dans la veine. Malgré l'injection simultanée d'héparine, le sang recueilli est visqueux, légèrement hémolysé et le dosage rigoureux du potassium plasmatique devient impossible.

Nous avons donc utilisé des complexes solubles des hormones surrénaliennes (tabl. V) :

TABLEAU V

ACTION DE L'INJECTION DE DIVERS CORTICOSTÉROÏDES SUR LA KALIÉMIE D'ANIMAUX ANESTHÉSIÉS AU PENTOBARBITAL

SUBSTANCES INJECTÉES PAR VOIE INTRAVEINEUSE	TAUX DU POTASSIUM EN mEq/l DE PLASMA
Percortène : 1 mg dans 0,1 ml.	3,80 ± 0,30
Aldostérone : 1 µg dans 0,1 ml.	3,95 ± 0,20
Hydrocortisone (hémi-succinate) : 1 mg dans 0,1 ml.	3,30 ± 0,20
Eau salée à 9 p. 1 000 : 0,1 ml	3,90 ± 0,15
Animaux non injectés	4,55 ± 0,17

Le « percortène », glucoside de désoxycorticostérone hydrosoluble (1 mg), donne des résultats présentant une grande variabilité; les valeurs de la kaliémie, toujours inférieures à celle des témoins, s'étendent entre les chiffres observés après une simple injection d'eau salée isotonique (3,90 mEq/l) et ceux obtenus après laparotomie (3,60 mEq/l).

L'acétate d'aldostérone, à la dose de 1 microgramme, provoque une hypokaliémie du même ordre que l'injection de sérum isotonique.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone intraveineux, dissous dans le solvant anhydre, provoque une hémolyse légère comme en témoigne la teinte rosée du plasma des animaux traités. La kaliémie est anormalement élevée.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone intraveineux lyophilisé, dissous dans de l'eau salée isotonique (1 mg) produit une hypokaliémie plus nette que l'eau salée seule (tabl. V). Cependant, cette diminution du taux du potassium plasmatique est moins forte que celle obtenue après l'injection d'ACTH; on aurait pu s'attendre, au contraire, à ce que l'hormone périphérique ait une action plus nette que celle de l'hormone qui déclenche sa sécrétion.

Comme nous l'avons montré précédemment, l'ACTH ne favorise pas directement l'entrée du potassium dans les cellules, puisque l'augmentation de sa concentration sanguine chez les animaux surrénalectomisés n'empêche pas ceux-ci d'être en hyperkaliémie; nous avons donc suggéré que l'hypokaliémie consécutive à l'injection d'hormone corticostimulante était la conséquence d'une libération d'hormones surrénaliennes. Puisque l'injection d'hydrocostisone est moins efficace que celle d'ACTH, on peut se demander si ceci est dû au fait que l'hydrocortisone n'est pas l'hormone principale libérée par la surrénale du Rat.

D'autres hypothèses peuvent, aussi être envisagées :

1° Nécessité d'une synergie ACTH-corticostéroïdes.

2° L'hémisuccinate d'hydrocortisone n'est pas actif d'emblée; un certain temps de latence serait nécessaire pour qu'il soit hydrolysé et l'hormone activée par fixation sur un substrat. Ce qui rend plausible cette hypothèse c'est l'apparition de l'hypokaliémie à la suite d'injections répétées pendant plusieurs jours. Dans notre expérience, la surrénale stimulée par l'injection d'ACTH libérerait l'hormone spécifique du Rat sous forme déjà activée.

Discussion et interprétation

Les auteurs qui ont étudié les modifications du métabolisme hydrominéral consécutives aux agressions ont généralement porté leur attention sur des expériences à plus ou moins long terme. Comme l'homéostasie exige la présence de mécanismes antagonistes qui se sollicitent les uns les autres, il n'est pas étonnant de constater des résultats contradictoires, suivant la durée de l'expérimentation.

Dans les recherches rapportées dans les chapitres précédents, nous nous sommes bornés à l'étude des phénomènes survenant dans l'heure qui suit une agression aiguë.

Constatation

Chez l'animal normal, toute agression somatique ou émotionnelle entraîne une diminution rapide du potassium plasmatique sans variation décelable du sodium. L'hypokaliémie n'est pas la conséquence d'une dilution du milieu intérieur puisque l'hématocrite et la natrémie n'ont pas varié. C'est donc le potassium qui a quitté le compartiment extracellulaire.

Déterminisme de l'hypokaliémie

Toutes les agressions étudiées déclenchent une augmentation des sécrétions hypophysaires et surrénaliennes. Nous avons envisagé successivement le rôle éventuel de chacune des hormones libérées dans l'apparition de l'hypokaliémie :

1° *Les hormones hypophysaires.*

Les décharges hypophysaires d'ACTH et d'A.D.H. qui surviennent quelques secondes après une agression peuvent rendre compte de la rapidité de l'apparition de l'hypokaliémie. On ne peut cependant retenir l'hypothèse d'une action directe de la corticostimuline puisque les animaux surrénalectomisés sont en hyperkaliémie malgré un taux accru d'ACTH circulante; de plus, en l'absence de surrénales les agressions n'entraînent pas de diminution du potassium plasmatique.

En ce qui concerne l'hormone antidiurétique, il semble qu'elle serait capable d'agir directement au niveau tissulaire, mais la conséquence de cette action serait d'augmenter la kaliémie.

Puisque l'hypokaliémie ne se manifeste qu'en présence de la surrénale, il est vraisemblable que ce sont les hormones sécrétées par cette glande qui abaissent le taux du potassium plasmatique. Il faut admettre que les hormones hypophysaires exercent leur action hypokaliémiante en provoquant la libération de certaines hormones surrénaliennes.

2° *Les hormones surrénaliennes.*

L'adrénaline est sécrétée lors de toute agression et agit à différents niveaux. Elle peut stimuler la libération d'ACTH et, de ce fait, être hypokaliémante, mais une action directe au niveau tissulaire n'est pas exclue. La glycogénolyse que cette hormone produit dans les tissus, principalement au niveau du foie entraînerait une sortie massive du potassium (Graig, 1958) et élèverait la kaliémie en quelques minutes. Les dosages effectués dans les liquides extra et intra-cellulaires, montrent un transfert du potassium dans le sens du gradient de potentiel électrochimique, comme si l'adrénaline permettait une perméabilité passive de la membrane cellulaire.

A cette phase, succède une hypokaliémie attribuée à la capture du potassium par le muscle et le foie (Marenzi et coll., 1937; Brewer et coll., 1939; Larson, 1940) : ce serait la sécrétion d'insuline, déclenchée par l'hyperglycémie adrénalique qui ferait entrer conjointement le glucose et le potassium dans les tissus (D'Silva, 1937).

Cependant, cette seconde phase, n'intervient que tardivement et ne peut rendre compte de l'hypokaliémie que nous constatons dès la première minute de l'inhalation d'éther, et 10 minutes après une laparotomie.

Dans nos expériences l'injection intraveineuse d'adrénaline n'est pas plus efficace que celle de sérum physiologique.

Les corticostéroïdes jouent un rôle capital dans l'équilibre hydrominéral, surtout en ce qui concerne les ions Na^+ et K^+, à tel point que leur absence totale est mortelle.

Les minéralo-corticoïdes contrôlent l'excrétion des ions sodium et potassium au niveau du rein; ils augmentent la kaliurie chez l'animal normal et diminuent la natrurie chez l'animal surrénalectomisé.

On a envisagé également la possibilité qu'ils exercent une action extra-rénale car la maladie d'Addison, la surrénalectomie ou l'administration prolongée de minéralo-corticoïdes apportent des modifications de la répartition des ions entre les milieux intra- et extra-cellulaires qui font songer à une intervention de ces corticoïdes au niveau de la membrane cellulaire. Cependant Darrow et collaborateurs (1939, 1954, 1958) considèrent que l'insuffisance surrénalienne modifie la répartition des ions dans l'organisme uniquement en perturbant le fonctionnement rénal; Green et collaborateurs (1955), Girard (1959) observent que la désoxycorticostérone n'augmente plus le sodium musculaire après néphrectomie.

Si l'aldostérone est l'hormone du cortex surrénalien la plus active sur l'excrétion potassique, ceci n'exclut pas que de fortes quantités de corticostérone puissent jouer un rôle. Ingle (1941) montre qu'il est possible que l'hydrocortisone et la corticostérone interviennent dans la régulation de l'excrétion des électrolytes, lorsque leur sécrétion est fortement stimulée par l'ACTH.

L'intervention de l'hydrocortisone sur les mouvements du potassium à travers les membranes cellulaires serait en liaison avec son action sur la glycogénèse (Fluckiger et coll., 1954, 1955, 1957; Maffie et coll., 1958). D'après Singer (1954) également, les glucocorticoïdes contribuent fortement à l'homéostasie électrolytique. Swingle et collaborateurs (1959) ont d'ailleurs constaté que les glucocorticoïdes sont plus efficaces que l'aldostérone pour maintenir en bonne santé les Chiens surrénalectomisés, malgré un déséquilibre flagrant de la composition du milieu intérieur. Il en résulte que les modifications du milieu intérieur ne sont nuisibles pour l'organisme que si elles retentissent sur la composition de l'espace intracellulaire.

La décroissance du taux de potassium plasmatique que nous avons observée accompagne l'accroissement du taux de corticostérone circulante (Kitay, 1961) au cours d'une agression aiguë par inhalation d'éther. Ce fait plaide en faveur d'une action des glucocorticoïdes sur le métabolisme minéral.

On a longtemps pensé que la sécrétion des minéralo-corticoïdes était indépendante de l'hypophyse, puisque l'ablation de cette glande ne modifie ni la structure de la zone glomérulée, ni l'équilibre des électrolytes plasmatiques. Cependant, SINGER et collaborateurs (1955), FARREL et collaborateurs (1955), HILTON et collaborateurs (1960) ont constaté que l'ACTH injectée au cours d'expériences aiguës, augmente la sécrétion de l'aldostérone dans le sang de la veine surrénalienne; dans des expériences réalisées *in vitro* BAULIEU (1958) a montré que des surrénales de Rat incubées en présence d'ACTH accroissaient en même temps leur production d'aldostérone et de corticostérone.

Rappelons enfin que d'autres structures du système nerveux central peuvent être également impliquées; ainsi SOULAIRAC et collaborateurs (1962) ont montré que chez l'Homme la stimulation ou la destruction du noyau amygdalien provoque une augmentation significative du rapport K intracellulaire/K extracellulaire.

Mécanisme de l'apparition de l'hypokaliémie

Le potassium qui a quitté les espaces extracellulaires a-t-il été éliminé par le rein ou est-il entré dans les cellules?

Pour un Rat de 300 grammes, les liquides extracellulaires peuvent être évalués à 80 millilitres environ. Une diminution de 50 p. 100 du potassium extracellulaire survient en 20 minutes; la concentration initiale est de 180 milligrammes par litre. Il est peu vraisemblable que le rein puisse éliminer $\frac{180 \times 80}{2 \times 1\,000} = 7{,}2$ mg en si peu de temps. Un Rat normal excrète environ 30 milligrammes par 24 heures soit 0,4 mg en 20 minutes. Si l'excrétion rénale devait rendre compte du départ du potassium il faudrait admettre que le taux basal moyen se trouve multiplié par 20; nous sommes vraisemblablement en présence d'une action extra-rénale des corticostéroïdes. Peut-être ce mouvement du potassium est-il couplé avec une sortie de sodium, mais l'étude de la natrémie ne peut fournir aucune indication à ce sujet.

En résumé, dans nos expériences, l'élimination du potassium par le rein est douteuse et la sécrétion de l'hormone active sur cet organe incertaine. Par contre, la libération de glucocorticoïdes est indubitable; dans ces conditions, il semble que l'on puisse avancer l'hypothèse selon laquelle les hormones de l'adaptation déplacent rapidement le potassium vers les cellules au cours d'agressions aiguës.

Cette interprétation de l'action des corticostéroïdes, nommés glucocorticoïdes sur la perméabilité aux ions des membranes cellulaires est conforme à l'opinion émise par MOREL (1958) : il ne faut pas sous-estimer le rôle physiologique de ces hormones dans le métabolisme de l'eau et des électrolytes et la distinction entre minéralo- et glucocorticoïdes ne doit pas être considérée comme absolue.

DEUXIÈME PARTIE

INFLUENCE DE LA GESTATION ET DE LA LACTATION SUR LES MOUVEMENTS DU POTASSIUM, CONSÉCUTIFS AUX AGRESSIONS

Introduction

Avec la gestation, s'installe un contexte hormonal particulier dominé par les sécrétions gonadotropes hypophysaires et placentaires.

Le maintien de la grossesse impose donc l'établissement de rapports nouveaux entre les glandes endocrines maternelles, tandis que les besoins du fœtus en eau et en sels minéraux sollicitent la mise en jeu de mécanismes qui modifient le métabolisme hydrominéral de la mère. Chez celle-ci, l'expansion des espaces extracellulaires est importante. L'organisme maternel retient une quantité d'eau supérieure à celle que nécessite la croissance du fœtus; l'oligurie apparaît chez la femme en fin de gestation, malgré l'absorption d'un volume normal de boisson.

Si la rétention du sodium dans les espaces extracellulaires de la femelle gestante était parallèle à celle de l'eau, la concentration plasmatique de cet ion devrait rester égale à celle de la femelle non gestante. Les observations publiées sont contradictoires. Chez la Ratte, le dernier jour de la gestation, selon CHRISTIANSON et CHESTER JONES (1957), la natrémie serait légèrement supérieure à celle de la femelle non gestante. D'après les travaux de LICHTON (1961) la Ratte en fin de gestation est en hyponatrémie ce qui entraîne une diminution de l'osmolarité de son plasma. En outre, cet auteur montre que l'ensemble de la mère et des fœtus accumule de l'eau et du sodium au cours de la grossesse, surtout dans le dernier tiers; analysant les teneurs respectives chez la mère *post partum* et chez le fœtus à terme, il conclut que la quasi-totalité du sodium est passée dans le fœtus.

La rétention de l'eau est accrue par la présence de chlorure de sodium qui entraîne une antidiurèse relative. Ainsi chez le Rat, intact ou hypophysectomisé, en fin de gestation, l'administration par sonde gastrique d'une quantité d'eau distillée égale à 5 p. 100 du poids du corps augmente la diurèse comme chez l'animal non gestant (HOFMANN, KNOBIL et CATON, 1954); par contre, si l'on administre de la même façon, la même quantité d'eau salée isotonique, l'excrétion de l'eau est réduite de 37 p. 100 par rapport à l'animal non gestant, sans réduction de la natrurie (LICHTON, 1961). Il n'existe pas à l'heure actuelle d'explication satisfaisante de ces phénomènes. On constate d'autre part une augmentation de

l'espace du radio-sodium et du sodium total échangeable de la mère et du fœtus dans les cas de toxémie gravidique, mais non lors des grossesses normales (Plentl et Gray, 1959). Pour éviter les conséquences généralement fatales d'une exagération de ce phénomène, les cliniciens préconisent souvent un régime de restriction sodique.

L'apparition d'une antidiurèse relative par administration d'une solution isotonique de chlorure de sodium montre que la gestation permet une expansion des liquides extra-cellulaires, accompagnée d'une diminution de l'osmolarité et de la concentration du sodium, empêchant la mise en jeu des mécanismes régulateurs.

En ce qui concerne la kaliémie, Christianson et Chester Jones (1957) l'estiment sensiblement égale le 22e jour de la gestation à celle de la femelle non gestante; pour Stewart et Welt (1961) sa valeur croît d'une manière continue entre le 12e jour et le 21e jour.

Nous nous proposons d'étudier l'influence de la grossesse sur les facteurs responsables du métabolisme des électrolytes, en particulier sur ceux qui règlent les mouvements d'ions au moment d'une agression. Le contexte hormonal durant la phase d'allaitement présentant des similitudes avec celui de la gestation, nous avons été amenés à étudier des femelles en lactation.

Enfin, par des injections d'hormones sexuelles à des femelles en cycle œstral normal nous avons tenté de reproduire l'état endocrinien de femelles possédant un corps jaune fonctionnel.

Résultats

1° Taux de potassium plasmatique chez la Ratte en gestation

Pour déterminer avec précision le stade de la grossesse, nous avons employé la méthode des frottis vaginaux : un mâle est introduit dans une cage de femelles le soir vers 20 heures et retiré le lendemain matin vers 10 heures; les femelles dont les frottis vaginaux contiennent des spermatozoïdes sont isolées. Il est généralement admis que la fécondation intervient vers 1 heure du matin.

Quand nous effectuons nos expériences vers 10 heures du matin le 22e jour, nous pouvons considérer que la gestation se poursuit depuis 21 jours, 9 ± 6 heures.

Chez les animaux témoins non anesthésiés, la kaliémie, le dernier jour de la gestation, n'est pas différente de celle de la femelle non gestante (tabl. VI).

Action des anesthésiques. — Les femelles gestantes ou non se comportent d'une manière semblable vis-à-vis des anesthésiques : l'administration de pentobarbital laisse la kaliémie inchangée, tandis que l'anesthésie à l'éther provoque

une hypokaliémie (tabl. VI). Si nous considérons ce phénomène comme la manifestation d'une hyperactivité hypophyso-surrénalienne, nous pouvons conclure que la femelle gestante répond à une inhalation d'éther par une sécrétion accrue d'ACTH et de corticostéroïdes; notons cependant, que la diminution du potassium plasmatique est moins intense que chez la femelle non gestante. Deux hypothèses, au moins, sont possibles : ou bien l'animal gestant secrète moins d'ACTH à la suite de l'agression, ou bien les corticosurrénales sont moins sensibles à l'incitation corticotrope hypophysaire. Or, lorsque l'on injecte de l'ACTH aux femelles gestantes, l'hypokaliémie est moins accentuée qu'après injection à l'animal non gestant (tabl. VI; fig. 4 et 5). Ces expériences plaident en faveur de la seconde hypothèse.

TABLEAU VI

ACTIONS DE L'ÉTHER, D'UNE AGRESSION CHIRURGICALE OU D'UNE INJECTION D'ACTH (50 mU) SUR LA KALIÉMIE

EFFETS DE LA GESTATION ET DE LA LACTATION

ÉTAT DE L'ANIMAL	OPÉRATION	ANESTHÉSIQUE		SANS ANESTHÉSIE
		Nembutal	Éther	
		K en mEq/l ± s	K en mEq/l ± s	K en mEq/l ± s
Non gestant	Témoins	4,55 ± 0,17	3,33 ± 0,12	4,48 ± 0,14
	Laparotomie	3,55 ± 0,25	2,70 ± 0,20	
	ACTH 50 mU	2,50 ± 0,16		
En gestation 21 jours ½	Témoins	4,50 ± 0,15	3,70 ± 0,15	4,65 ± 0,20
	Laparotomie	4,90 ± 0,25	4,10 ± 0,18	
	ACTH 50 mU	3,50 ± 0,20		
En lactation (8e jour)	Témoins	4,50 ± 0,17	4,25 ± 0,18	4,55 ± 0,20
	Laparotomie	4,25 ± 0,20	4,10 ± 0,20	

Action des agressions chirurgicales. — La seconde constatation concerne les agressions chirurgicales. Ces traumatismes élèvent légèrement la kaliémie des femelles gestantes alors qu'ils l'abaissent fortement chez les non gestantes (tabl. VI)

De ce point de vue la grossesse rend l'animal comparable à un animal surrénalectomisé ou traité par la morphine (comparer fig. 1, 3 et 5).

Si l'on admet l'hypothèse selon laquelle l'hypokaliémie est le signe d'une stimulation des surrénales par l'ACTH, les injections de corticotrophine à l'animal gestant montrent que ses surrénales, quoique moins sensibles, répondent par une décharge de corticostéroïdes. L'agression opératoire est donc incapable de provoquer une sécrétion de corticostimuline suffisante pour faire apparaître l'hypokaliémie. On peut supposer que « l'arc reflexe » neuro-endocrinien douleur-sécrétion d'ACTH est pratiquement interrompu, comme chez l'animal sous morphine.

La gestation fait apparaître chez la Ratte 2 organes à sécrétion interne : placenta et corps jaune de grossesse. Pour éliminer le rôle éventuel des sécrétions placentaires, tout en conservant celui des hormones progestatives ovariennes, nous nous sommes adressés à des femelles en lactation, qui possèdent des corps jaunes sécrétoires.

2° Taux du potassium plasmatique chez la Ratte en lactation

Tous les animaux étudiés le 8e jour suivant l'accouchement allaitaient leur portée. La lactation ne modifie pas la valeur de la kaliémie des animaux témoins non anesthésiés.

Action des anesthésiques. — L'administration de pentobarbital, à la femelle en lactation, est sans effet sur la teneur du plasma en potassium.

En ce qui concerne la sensibilité à l'éther, l'animal qui allaite se distingue à la fois de l'animal gestant et du non gestant. Cet anesthésique dont l'inhalation agit si puissamment sur la kaliémie des autres animaux, est pratiquement sans action sur la kaliémie des animaux en lactation. Nous essayerons de donner une explication de ce résultat inattendu dans le chapitre consacré à l'interprétation.

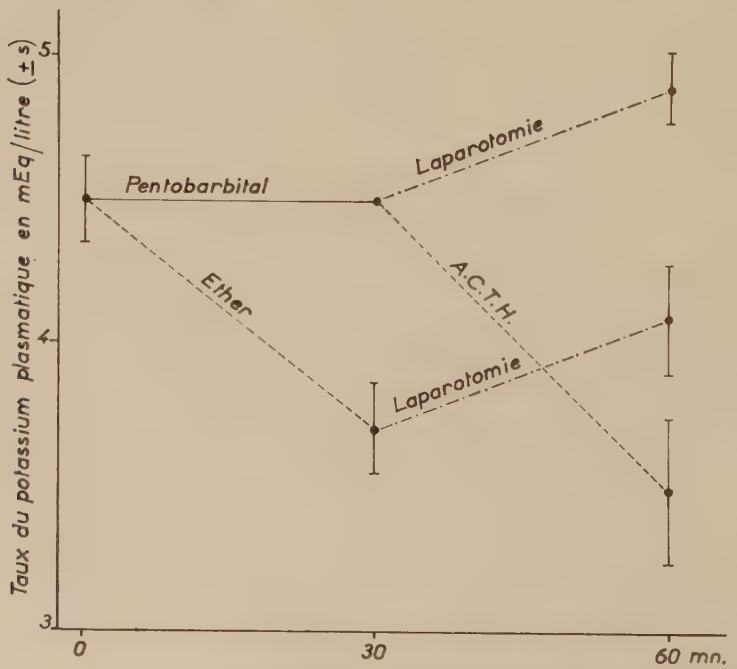

Fig. 5. — Actions de l'éther, de l'agression chirurgicale ou de l'injection intraveineuse d'ACTH sur la kaliémie de la Ratte gestante (21 j ½).

Action des agressions chirurgicales. — D'autre part, la laparotomie ne modifie pas la kaliémie d'une manière statistiquement significative, ce qui distingue l'animal en lactation de l'animal non gestant (fig. 1, 5 et 6). Ce n'est donc pas la présence du placenta qui rend la Ratte gestante moins sensible aux traumatismes.

Puisque les hormones placentaires ne semblent pas responsables de la diminution de la réponse corticostimulante hypophysaire à l'agression, nous avons tenté de recréer le milieu hormonal dû à la présence d'un corps jaune fonctionnel, en faisant des injections d'hormones ovariennes (progestérone, œstradiol ou les 2 hormones à la fois).

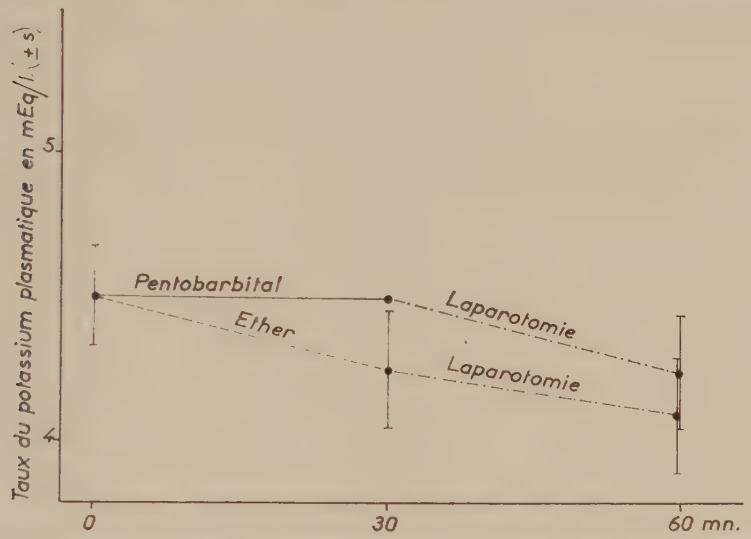

FIG. 6. — Actions de l'éther et de la laparotomie sur la kaliémie de la Ratte en lactation (8e j).

3° Taux du potassium plasmatique chez la Ratte recevant diverses injections d'hormones ovariennes

Les animaux ont été répartis en 4 groupes :

Groupe I. — Injection intrapéritonéale quotidienne de 5 milligrammes de progestérone dans 0,3 ml d'huile d'olive neutralisée, pendant 10 jours.

Groupe II. — Injection intrapéritonéale quotidienne de 5 microgrammes d'œstradiol dans le même solvant, pendant 10 jours.

Groupe III. — Les animaux de ce groupe ont reçu chaque jour, pendant 10 jours, les 2 injections (progestérone et œstradiol).

Groupe IV. — Injection quotidienne de 0,2 ml d'huile d'olive pendant 10 jours.

Quarante-huit heures après la dernière injection, les animaux sont anesthésiés au nembutal; dans chaque groupe, la moitié des animaux subit une laparotomie.

Résultats. — Les injections quotidiennes d'hormones ovariennes, qu'il s'agisse de progestérone, d'œstradiol ou de l'association des 2, mettent les animaux en hypokaliémie légère (tabl. VII) par rapport aux animaux non injectés, anesthésiés également au nembutal. Il est vraisemblable que l'agression émotionnelle et physique qui constitue l'injection intrapéritonéale est responsable d'une sécrétion accrue de corticostéroïdes, puisque des témoins ne recevant que de l'huile d'olive en injection, présentent également un abaissement du potassium plasmatique.

En outre, aucune des hormones administrées ne s'est révélée capable d'empêcher la laparotomie d'abaisser la kaliémie.

TABLEAU VII

Action d'une agression chirurgicale sur la kaliémie d'animaux traités au préalable par des injections hormonales et anesthésiés au pentobarbital

Traitement	Opération	Taux plasmatique du potassium en mEq/L ± s (écart-type)
Pas de traitement	Témoins	4,55 ± 0,17
	Laparotomie	3,55 ± 0,25
Progestérone 5 mg/j pendant 10 jours	Témoins	4,00 ± 0,12
	Laparotomie	3,40 ± 0,15
Œstradiol 5 µg/j pendant 10 jours	Témoins	4,10 ± 0,14
	Laparotomie	3,75 ± 0,13
Progestérone (5 mg) + œstradiol (3 µg)/j pendant 10 jours	Témoins	3,75 ± 0,10
	Laparotomie	3,35 ± 0,25
Huile d'olive 0,2 ml/j pendant 10 jours	Témoins	3,85 ± 0,20
	Laparotomie	3,50 ± 0,30

Ce n'est donc pas le taux élevé des hormones ovariennes dans l'organisme qui inhibe le centre responsable de la libération d'ACTH face à une agression somatique.

Discussion et interprétation

Nous avons admis que l'hypokaliémie du « stress » était une manifestation secondaire d'une hypersécrétion surrénalienne, consécutive elle-même à une décharge corticostimulante hypophysaire. En ce qui concerne les femelles gestantes ou en lactation, nous examinerons séparément les effets de l'agression opératoire et de l'agression par l'éther qui se révèlent, une fois encore, différentes dans leurs natures.

Action des agressions chirurgicales. — Chez la femelle non gestante, le traumatisme chirurgical déclenche une décharge d'ACTH; il s'agit du facteur cortico-

stimulant issu du lobe glandulaire de l'hypophyse puisque le caractère émotionnel de ce type d'agression ne peut être invoqué chez l'animal anesthésié au pentobarbital. La morphine empêche cette décharge vraisemblablement par inhibition d'un centre hypothalamique (1re partie, chap. III).

Chez la femelle gestante ou en lactation, cette décharge n'a pas lieu; on est en droit de supposer que l'état hormonal particulier des animaux est responsable de cette incapacité. Cependant l'augmentation du taux des hormones ovariennes n'est pas en cause puisque des injections de fortes doses de progestérone et d'œstradiol n'empêchent pas un traumatisme de libérer de l'ACTH chez la femelle non gestante. Le corps jaune n'est donc que le témoin et non le responsable du blocage hypothalamique : sa formation et son fonctionnement pendant la progestation et la lactation nécessitent une sécrétion d'hormone lutéotrophique (Herlyn et coll., 1965; Grosvenor et coll., 1958).

L'hypothèse la plus simple consiste à supposer que la quantité d'ACTH susceptible d'être libérée pendant une agression est réduite lorsque l'hypophyse sécrète beaucoup de lutéotrophine. L'incompatibilité des sécrétions hormonales pourrait se situer au niveau hypophysaire. Il semble, en effet, que ce soit le même type cellulaire qui élabore la prolactine et l'ACTH. Pasteels (1963) a montré que des cellules de l'adénohypophyse cultivées *in vitro* présentaient une morphologie uniforme de cellules à prolactine, mais qu'elles prenaient l'allure de cellules à ACTH, si l'on ajoutait du C.R.F. dans le milieu d'incubation.

Il est bien établi d'autre part, qu'en éloignant l'hypophyse antérieure de l'hypothalamus on lève l'inhibition que le centre neuro-végétatif semble faire peser sur la sécrétion de l'hormone lutéotrophe; ainsi la greffe d'un lobe glandulaire d'hypophyse sous la capsule rénale chez la Ratte hypophysectomisée permet l'obtention de volumineux déciduomes traumatiques et une mucification vaginale intense, signes d'une sécrétion de progestérone par les corps jaunes hypertrophiés (Desclin, 1950; Everett, 1954, 1956).

Chez ces animaux le tissu mammaire présente des images histologiques d'activité sécrétoire. Si l'animal reçoit des œstrogènes tous ces phénomènes sont amplifiés (Desclin, 1956).

Un corps jaune greffé chez un Rat mâle produit de la progestérone à condition que l'hypophyse soit transplantée, loin de l'hypothalamus ou que celui-ci soit bloqué par la réserpine (Zeilmaker, 1963).

Inversement, la surrénalectomie pendant la progestation, quand le placenta n'a pas encore pris le relais de l'hypophyse, empêche un développement mammaire normal; cette opération pratiquée pendant la lactation arrête la sécrétion lactée (Meunier, 1962). On peut supposer à titre d'hypothèse que la stimulation hypothalamique consécutive à la surrénalectomie est telle que la production d'ACTH est accrue et celle de prolactine réduite.

Il est bien connu qu'une forte agression émotionnelle peut tarir la sécrétion lactée.

Dans la physiologie de la reproduction, on rencontre maints exemples de sécrétions hormonales déclenchées par un stimulus nerveux d'origine sensorielle. Ainsi, l'accouplement ou la stimulation expérimentale du col utérin aboutit au

niveau hypophysaire à la libération de prolactine par le lobe glandulaire et d'ocytocine par le lobe nerveux.

Pour certains auteurs, l'ocytocine serait l'intermédiaire chimique hypothalamique agissant sur le lobe antérieur pour assurer l'évacuation de la prolactine. L'injection d'ocytocine à des Rattes séparées de leur portée retarde considérablement l'involution des glandes mammaires (Benson et Folley, 1956); l'injection d'une dose unique de cette même hormone à des Rattes au moment du pro-œstrus ou de l'œstrus permet d'obtenir des déciduomes traumatiques (Desclin, 1956). Cependant ces recherches n'apportent pas la preuve que l'ocytocine joue le rôle de médiateur entre l'hypothalamus et le lobe glandulaire de l'hypophyse dans les conditions physiologiques.

Cette double sécrétion hypophysaire d'ocytocine et de prolactine se retrouve le jour de l'accouchement et permet à la fois la délivrance et la montée laiteuse. Enfin, l'éjection du lait et l'entretien de la lactation sont assurées par la libération de ces deux hormones, consécutive au stimulus nerveux de la succion du mamelon. On notera la coïncidence de la sécrétion d'ocytocine, hormone d'origine hypothalamique avec la sécrétion d'hormone lutéotrophe hypophysaire; dans chaque cas, le cycle ovarien est suspendu en raison de l'abolition du contrôle hypothalamique de l'activité pituitaire, c'est-à-dire, par l'arrêt de la sécrétion des « releasing factor » de l'hypothalamus.

Si la production hormonale de l'hypothalamus était sélective, la production d'ocytocine et celle des R.F. (en particulier du C.R.F.) s'excluraient mutuellement.

Cette hypothèse séduisante mais nullement démontrée permettrait d'expliquer la perte de sensibilité à l'agression des femelles gestantes ou en lactation, et le tarissement de la production lactée si le « stress » est trop violent.

Action des anesthésiques. — Il faut distinguer cependant l'inhalation d'éther des autres types d'agression : l'éther reste sans action sur la femelle qui allaite, alors qu'il provoque une décharge d'ACTH chez l'animal gestant et chez le non gestant. Le dernier jour de la grossesse la diminution du potassium plasmatique sous l'influence de l'éther est moins importante que chez l'animal non gestant; il faut chercher la cause de ce fait dans une sensibilité moindre des cellules surrénaliennes ou dans la diminution des réserves de corticostéroïdes.

Cette hypothèse est suggérée par les résultats publiés par Kitay (1963); certains stéroïdes sexuels comme la testostérone ou le phosphate de polyœstradiol s'opposent à l'augmentation du taux sanguin de corticostérone après un « stress » ou l'injection d'ACTH; il semble qu'il y ait diminution de la capacité sécrétoire des surrénales.

Si l'on considère le facteur émotionnel de l'inhalation d'éther comme prédominant, on peut admettre que la gestation n'affecte pas la libération du facteur corticotrope du lobe nerveux; au contraire, la lactation réduirait la capacité sécrétoire de la posthypophyse. Peut-être, la sécrétion d'ocytocine, répétée à chaque tétée est-elle responsable de ce phénomène.

TROISIÈME PARTIE

ÉVOLUTION DE LA TENEUR EN ÉLECTROLYTES DES ESPACES INTRA- ET EXTRA-CELLULAIRES CHEZ LE FŒTUS

RELATIONS MATERNO-FŒTALES

Introduction

Le fœtus est tributaire de sa mère pour l'approvisionnement en matériaux indispensables à son métabolisme et à sa croissance.

Il ne peut recevoir que des molécules relativement petites : eau, sels minéraux, oses, acides aminés, etc. dont il catabolise une partie pour puiser l'énergie nécessaire à l'élaboration de sa propre matière vivante, en particulier à la synthèse des grosses molécules protéiques spécifiques. Ceci implique que le fœtus dispose d'un équipement enzymatique qui lui est propre.

En ce qui concerne les sécrétions endocriniennes on a longtemps pensé que les hormones de la mère traversaient le placenta et que cet apport hormonal maternel était suffisant pour subvenir aux besoins des fœtus.

Lorsque l'on eut découvert des hormones dans les glandes fœtales, qui les avaient sans doute synthétisées, rien n'indiquait qu'elles soient sécrétées en quantité suffisante pour contrôler, au moins partiellement, le métabolisme du fœtus.

Il fallut attendre les expériences de Jost (1947) sur les effets de la castration du fœtus de Lapin *in utero* pour apprendre que le sexe morphologique de l'hétérozygote dépendait exclusivement de ses sécrétions gonadiques. C'était la démonstration que les glandes endocrines fœtales étaient capables non seulement d'élaborer des hormones, mais également de les libérer; il en résultait en outre que cet éveil était une nécessité biologique.

L'hypophysectomie par décapitation effectuée *in utero* en fin de gestation, permet d'étudier les modifications consécutives et de déduire le rôle que l'hypophyse joue normalement dans le développement de l'organisme, avant la naissance.

Lorsque des injections d'extraits ou d'hormones hypophysaires permettent de pallier l'absence de la tête, on peut distinguer les troubles consécutifs à l'ablation de l'hypophyse de ceux provoqués par l'ablation des centres nerveux.

Cette opération a été réalisée par Jost (1947) sur le Lapin et par Wells (1947) sur le Rat.

La suppression de l'hypophyse fœtale entraîne une série de perturbation dans la morphologie et le fonctionnement d'autres glandes endocrines :

ainsi la thyroïde fixe moins d'iode radioactif chez le fœtus de Lapin (Jost, Morel et Marois, 1949, 1952) et libère moins de thyroxine radioactive chez le fœtus de Rat décapité (Geloso, 1958). On trouvera une étude bibliographique détaillée dans les mémoires de Jost (1961) et de Geloso (1964).

La corticosurrénale est très atrophiée chez le fœtus de Lapin (Jost, 1948) et chez le fœtus de Rat (Wells, 1947, 1948; Jost, 1951*b*; Jacquot, 1955; Cohen, 1955; Picon, 1958; Christianson et Chester Jones, 1957; Noumura, 1959).

Cette atrophie n'apparaît pas si, au moment de la décapitation, on injecte de la corticostimuline au fœtus de Lapin (Jost, 1954; Jost et Jacquot, 1955) ou de Rat (Wells, 1948; Jost, 1951*b*, 1954; Kitchell et Wells, 1952; Cohen, 1958). Ce fait apporte une présomption en faveur d'une sécrétion de corticostimuline par l'hypophyse fœtale.

Une perturbation importante du métabolisme glucidique se manifeste après décapitation (Jost et Hatey, 1949; Jost et Jacquot, 1954; Jacquot, 1955, 1959; Jost, 1961*b*) ou surrénalectomie (Jacquot, 1956, 1959) du fœtus de Rat.

L'hypophyse et la surrénale fœtales permettent la glycogenèse hépatique du fœtus au même titre que les corticostéroïdes maternels qui traversent le placenta.

Nous avons voulu vérifier si le métabolisme minéral, était assujetti chez le fœtus, à la fois aux hormones fœtales puisque l'on sait qu'elles sont sécrétées et aux hormones maternelles dont on sait qu'elles traversent le placenta.

Ici encore, nous n'avons rapporté que certains faits intéressant directement notre travail; une bibliographie plus complète et plus détaillée figure dans les revues de Jost, Jacquot et Cohen (1960) et dans le mémoire de Cohen (1963).

La plupart des travaux relatifs à l'équilibre électrolytique chez le fœtus sont consacrés à l'étude des transferts ioniques de la mère au fœtus. Diverses modalités expérimentales furent mises en œuvre, mais dans les discussions les auteurs semblent avoir considéré que les modifications du milieu intérieur de la mère et la perméabilité placentaire étaient seules responsables des changements qui apparaissaient dans le milieu intérieur du fœtus. Ils n'ont pas envisagé ou ont tenu pour négligeable la possibilité d'une réceptivité du placenta et des tissus fœtaux aux hormones maternelles, à plus forte raison aux hormones fœtales.

Adolph et collaborateurs (1963) démontrent que le plasma du fœtus n'est pas un transudat du plasma maternel, en créant soit une surcharge saline par injection intraveineuse, soit une déplétion des électrolytes par dialyse intrapéritonéale dans le milieu intérieur de la mère.

Ils constatent l'existence constante d'un gradient de concentration pour le potassium de part et d'autre du placenta, mais ne proposent aucune hypothèse pour expliquer la formation d'un plasma fœtal différent dans sa composition quantitative, du plasma de la mère.

Pour notre part, avant d'aborder l'étude de l'évolution de la composition en électrolytes du milieu extracellulaire du fœtus, nous avons recherché dans quelle mesure l'intervention subie par la mère pouvait fausser les résultats obtenus chez le fœtus. L'étude de l'adulte gestant nous a montré précédemment que la

laparotomie de la mère, nécessaire pour prélever les fœtus, ne semblait pas modifier la composition de son plasma. Par contre, l'éther exerce une action hypokaliémiante.

Nous avons recherché si les modifications de la composition du plasma maternel se répercutaient sur la composition du plasma fœtal.

Résultats

1° Concentration des électrolytes (Na et K) dans le plasma du fœtus

A. — La kaliémie

a) ***Valeur de la kaliémie fœtale en fin de gestation.***

La valeur de la kaliémie fœtale fait l'objet de controverses; pour certains auteurs elle est voisine de celle de l'adulte; pour d'autres elle lui est constamment et fortement supérieure. Il est possible qu'il existe des différences entre les espèces animales, cependant les méthodes de prélèvement, de préparation des échantillons et de dosage sont très diverses.

Chez le fœtus humain, Edelstein et Ylppo (1921), Bakwin et Rivkin (1927) notent que le potassium est plus concentré dans le plasma fœtal que dans le plasma maternel. Mac Cance et Widdowson (1953), Widdowson et Mac Cance (1956) ponctionnent le sang du cordon ombilical et constatent que la kaliémie du fœtus est plus élevée que celle de la mère, mais dans des limites plus étroites que les auteurs précédents. Plus récemment, Battaglia et collaborateurs (1960) confirment ces résultats. Chez le Lapin, Young (1952) n'observe aucune différence dans les concentrations en électrolytes des plasmas maternel et fœtal. Chez le fœtus de Mouton, une forte teneur du plasma en potassium est mentionnée par Mac Dougall (1949), qui cite les chiffres moyens publiés par Shearer et Stewart (1931) et Dukes (1943); ce fait est retrouvé chez le Rat par Christianson et Chester Jones (1957), Adolph et Hoy (1963).

b) ***Influence de différents facteurs.***

Avant d'entreprendre l'étude de la kaliémie et de rechercher ses variations éventuelles dans diverses conditions physiologiques ou expérimentales, nous avons voulu vérifier si la teneur élevée du plasma fœtal en ions K, observée par les auteurs précédents, était bien le reflet des conditions de la vie intra-utérine et ne dépendait pas des conditions expérimentales.

Nous avons étudié successivement le retentissement sur la kaliémie fœtale de deux facteurs intéressant la mère : la mort et l'anesthésie.

1° *L'anoxie.* — Si les fœtus sont prélevés et saignés après la mort de la mère, leur potassium plasmatique prend une valeur sensiblement double de celle de l'adulte (tabl. VIII, fig. 7); les chiffres que nous trouvons alors sont comparables à ceux publiés par Christianson et Chester Jones (1957).

2° *L'anesthésie.* — Pour éviter l'artéfact provoqué par la mort de la mère, nous avons été amenés à mettre au point une technique permettant de ponctionner

TABLEAU VIII

Kaliémies maternelle et fœtale (21 j ½ de gestation)
Action des anesthésiques et de la laparotomie
Influence du décès de la mère (les valeurs sont exprimées en mEq/l de plasma)

Mère anesthésiée			Fœtus			
			de mère anesthésiée			de mère morte
	Éther	Nembutal	Éther		Nembutal	
			avec connexions vasculaires	privé des connexions vasculaires		
Avec laparotomie	4,10 ± 0,20	4,90 ± 0,15	5,20 ± 0,25	10,00 ± 1,55	4,30 ± 0,25	9,50 ± 1,40
Sans laparotomie	3,70 ± 0,15	4,50 ± 0,17				

le sang du fœtus sur la mère vivante. Nous avons anesthésié celle-ci soit par l'éther, soit par le pentobarbital.

Nous pratiquons dans la paroi de l'uterus une petite incision par laquelle le fœtus seul est sorti, le placenta restant en place et la circulation placentaire continuant normalement pendant la saignée.

Sous anesthésie à l'éther, la kaliémie fœtale est supérieure à celle de la mère (tabl. VIII) mais très inférieure à celle du fœtus dont la mère est morte.

Nous avons effectué chez les animaux sous anesthésie, des expériences de ligature du cordon ombilical ou des artères utérines; nous retrouvons l'hyperkaliémie fœtale observée chez le fœtus dont la mère est morte (fig. 7).

L'hyperkaliémie se manifestant encore lorsque le fœtus est privé de connexions vasculaires avec sa mère (tabl. VIII et fig. 7), l'origine maternelle du potassium excédentaire est donc exclue. On peut supposer que les tissus fœtaux libèrent l'ion potassium lorsqu'ils sont privés d'une substance véhiculée normalement par le sang maternel; nous avons pensé que cette substance était l'oxygène et que le fœtus réagissait comme l'adulte à l'anoxie. Ces résultats (Maniey, 1959)

ont été confirmés par Barker (1961) qui a constaté que le taux du potassium plasmatique fœtal était d'autant plus élevé que le délai était plus long entre la résection de l'uterus gravide et la délivrance du fœtus; il a repris l'hypothèse de l'anoxie en observant le rythme respiratoire des fœtus.

Lorsque l'anesthésique utilisé est le pentobarbital, la kaliémie du fœtus est inférieure à la kaliémie maternelle (tabl. VIII).

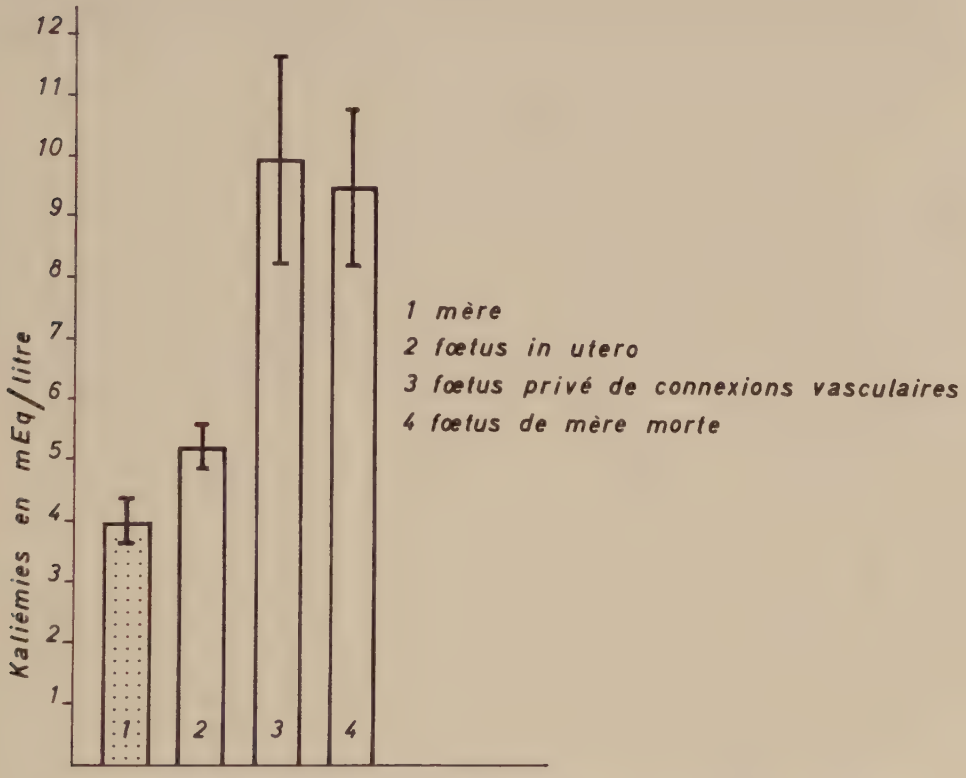

Fig. 7. — Influence de l'anoxie sur la valeur de la kaliémie fœtale (anesthésie à l'éther).
1. Mère.
2. Fœtus *in utero*.
3. Fœtus dont la mère est morte (depuis 20 mn).
4. Fœtus dont le cordon ombilical est lié.

3° *Corrélations entre les kaliémies maternelle et fœtale.* — Sous anesthésie au pentobarbital, la kaliémie des animaux gestants n'est pas statistiquement différente de celle des animaux témoins non anesthésiés (tabl. VI). Stewart et Welt (1961) et Adolph et Hoy (1963) observent dans le plasma des mères anesthésiées au pentobarbital des valeurs comparables à celles que nous avons obtenues.

Sous anesthésie à l'éther, la kaliémie de la Ratte gestante est beaucoup abaissée (tabl. VIII). Wagner et collaborateurs (1963) qui anesthésient leurs animaux à

l'éther, publient des valeurs du même ordre de grandeur que celles de nos femelles soumises à cet anesthésique.

L'inhalation d'éther produit donc une diminution du potassium plasmatique chez la Ratte gestante comme chez la non gestante (II[e] partie).

D'après les résultats obtenus chez le fœtus, nous voyons que l'éther qui abaisse la kaliémie maternelle, élève simultanément la kaliémie fœtale (tabl. VIII et fig. 8).

S'il existe une corrélation entre ces deux phénomènes et si notre hypothèse est exacte que l'éther abaisse la kaliémie chez la femelle gestante comme chez la non

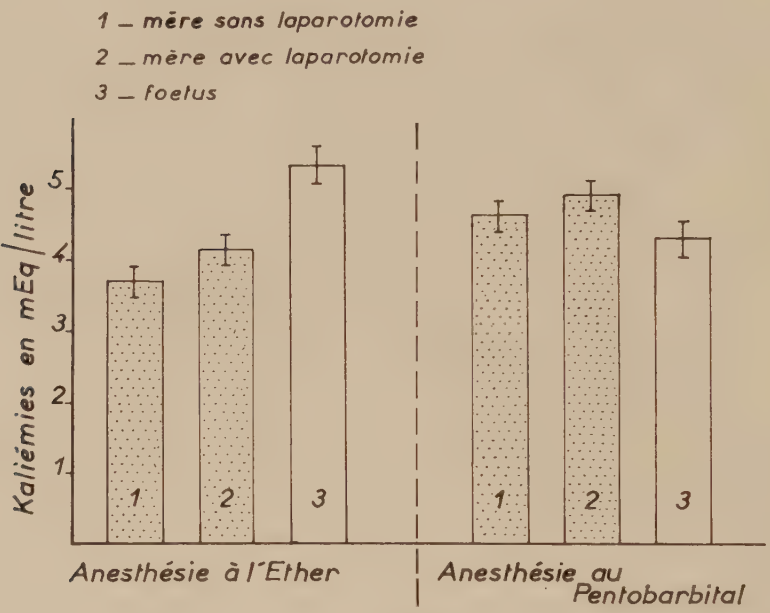

Fig. 8. — Influence de la nature des anesthésiques sur les kaliémies maternelle et fœtale.

gestante, en stimulant la sécrétion surrénalienne par le détour de l'hypophyse, la surrénalectomie de la mère devrait empêcher l'éther d'abaisser la kaliémie maternelle et d'élever la kaliémie fœtale; en outre, l'injection intraveineuse d'ACTH devrait reproduire les mêmes phénomènes que l'éther.

Effets de la surrénalectomie de la femelle gestante. — L'ablation des surrénales a été effectuée le 15[e] jour de la gestation.

L'animal gestant surrénalectomisé est hyperkaliémique, mais l'élévation du taux du potassium plasmatique est modérée lorsque les animaux ont de l'eau salée à leur disposition.

Sous anesthésie à l'éther ou au pentobarbital, la kaliémie de l'animal gestant surrénalectomisé est la même; l'éther n'exerce plus l'action hypokaliémiante observée chez l'animal intact. Cet anesthésique agit donc sur la teneur du plasma

en potassium chez l'animal gestant comme chez le non gestant en stimulant la surrénale. Cette glande est donc un relais indispensable entre le stimulus (éther) et l'effet étudié (hypokaliémie maternelle).

La kaliémie des fœtus de mère intacte anesthésiée à l'éther est supérieure à celle des fœtus de mère anesthésiée au pentobarbital (tabl. IX). Si les mères sont surrénalectomisées, il n'y a plus de différence statistiquement significative entre les kaliémies des fœtus des deux groupes (tabl. IX). Ici encore, la surrénale maternelle est indispensable pour que le stimulus (éther) produise son effet (hyperkaliémie fœtale).

TABLEAU IX

Influence de la surrénalectomie maternelle sur les natrémies et sur les kaliémies de la mère et du fœtus
Action des anesthésiques

Anesthésie	Éther			
	Mère		Fœtus	
Taux plasmatique en mEq/l ± *s.*	Na	K	Na	K
Mères normales	136,2 ± 6,0	4,10 ± 0,20	138,30 ± 4,80	5,20 ± 0,23
Mères surrénalectomisées	125,0 ± 7,8	5,35 ± 0,35	127,30 ± 5,50	5,15 ± 0,30
Anesthésie	**Pentobarbital**			
	Mère		Fœtus	
Taux plasmatique en mEq/l ± *s.*	Na	K	Na	K
Mères normales	139,40 ± 6,30	4,90 ± 0,12	140,0 ± 5,3	4,30 ± 0,20
Mères surrénalectomisées	122,40 ± 6,7	5,20 ± 0,35	125,6 ± 5,7	5,20 ± 0,25

Si l'on compare maintenant les kaliémies maternelle et fœtale, il est clair que lorsque la mère est anesthésiée au nembutal, la kaliémie du fœtus est inférieure à celle de la mère; au contraire, chez la femelle intacte anesthésiée à l'éther, la kaliémie du fœtus est supérieure (moyenne + 27 %) dans toutes les portées.

Après surrénalectomie de la mère, la kaliémie fœtale est sensiblement égale à la kaliémie maternelle (moyenne — 2 %) quel que soit l'anesthésique utilisé (tabl. IX).

Effets de l'injection d'ACTH à la mère. — La stimulation de la surrénale abaisse la kaliémie de l'animal gestant, ou non gestant (Partie II).

L'injection d'ACTH à la mère intacte anesthésiée au pentobarbital, pro-

voque en 20 minutes une chute de la kaliémie maternelle de l'ordre de 20 p. 100 tandis que la kaliémie fœtale s'élève de 38 p. 100 environ dans le même temps.

Dans ces conditions la kaliémie maternelle et la kaliémie fœtale rejoignent les valeurs respectives obtenues pour les mères et les fœtus lors de l'anesthésie à l'éther. L'injection d'ACTH à la mère produit donc les mêmes effets que l'anesthésie à l'éther : chute de la kaliémie maternelle liée à la montée de la kaliémie fœtale (tabl. X).

TABLEAU X

ACTION DE L'INJECTION D'ACTH, A LA FEMELLE GESTANTE (21 JOURS ½) SUR LES KALIÉMIES ET LES NATRÉMIES DE LA MÈRE ET DES FŒTUS (ANESTHÉSIE AU PENTOBARBITAL)

	MÈRE		FOETUS	
Taux plasmatique en mEq/l ± *s.*	Na	K	Na	K
Mères normales	139,40 ± 6,30	4,90 ± 0,15	140,00 ± 5,30	4,30 ± 0,25
Mères injectées d'ACTH	137,50 ± 5,10	3,70 ± 0,20	138,90 ± 5,70	5,30 ± 0,25

Ainsi donc l'éther et l'ACTH ont la même action chez la femelle gestante que chez la non gestante : diminution du potassium plasmatique par stimulation surrénalienne. Il semble que les corticostéroïdes déplacent le potassium des espaces

TABLEAU XI

EFFETS DE LA DÉCAPITATION DU FŒTUS DE MÈRE NORMALE OPÉRÉE OU DE MÈRE SURRÉNALECTOMISÉE OPÉRÉE SUR LA KALIÉMIE ET LA TENEUR DU FOIE DU FŒTUS EN POTASSIUM (21 JOURS ½ DE GESTATION)

		POTASSIUM		
		Plasma en mEq/l	Foie en mEq/kg	
		kaliémie	en poids sec	en poids frais
Mère normale opérée	Mère	4,00 ± 0,20	303 ± 35	83 ± 17
	Témoins	5,30 ± 0,25	288 ± 42	69 ± 8
	Décapités	8,50 ± 0,30	392 ± 27	81 ± 7
Mère surrénalectomisée opérée. . . .	Mère	5,35 ± 0,30	340 ± 60	84 ± 7
	Témoins	5,20 ± 0,35	346 ± 28	77 ± 5
	Décapités	8,80 ± 0,50	466 ± 45	87 ± 5
Mère normale.	Mère	4,90 ± 0,12	285 ± 46	82 ± 10
	Fœtus	4,30 ± 0,20	300 ± 44	69 ± 10
Mère surrénalectomisée	Mère	5,20 ± 0,35	290 ± 60	86 ± 9
	Fœtus	5,20 ± 0,25	337 ± 55	78 ± 6

extracellulaires vers les espaces intracellulaires. Nous avons vu dans la Ire Partie que l'action rénale devait être négligeable.

En ce qui concerne le fœtus, le problème est plus compliqué; sous l'influence des corticoïdes maternels, la kaliémie du fœtus augmente pendant que celle de la mère ne diminue. Pour expliquer qu'un même stimulus, l'anesthésie à l'éther, déclenche deux effets opposés chez la mère et chez ses fœtus, on pouvait supposer que l'éther inhalé par la mère traversait le placenta et que le fœtus répondait par une hyperkaliémie, alors que la mère répondait par une hypokaliémie; ces deux réponses seraient alors indépendantes. Les expériences d'injection de corticostimuline infirment cette hypothèse car elle impliquerait que l'ACTH traverse le placenta et qu'elle provoque l'apparition chez le fœtus d'un facteur hyperkaliémant inconnu.

Plus vraisemblable est la seconde hypothèse qui suppose que l'hyperkaliémie fœtale est la conséquence de l'hypokaliémie maternelle. En effet, après surrénalectomie maternelle, l'éther ne provoque pas d'hypokaliémie chez la mère et il n'apparaît pas d'hyperkaliémie chez le fœtus : la surrénale maternelle est donc responsable des variations de la kaliémie déclenchée par l'éther, aussi bien chez le fœtus que chez la mère. L'excès de potassium des liquides extracellulaires fœtaux peut tirer son origine soit des liquides intracellulaires du fœtus soit des liquides extracellulaires de la mère.

TABLEAU XII

ACTION DE L'INJECTION INTRAVEINEUSE DE DIFFÉRENTES DOSES DE CHLORURE DE POTASSIUM A LA FEMELLE GESTANTE, SUR SA KALIÉMIE ET SUR CELLE DE SES FŒTUS (ANESTHÉSIE AU PENTOBARBITAL)

	MÈRE	FOETUS
Taux plasmatique en mEq/l ± s	K	K
Mère témoin	4,90 ± 0,12	4,30 ± 0,25
Injection de 15 mg de potassium	4,80 ± 0,15	4,65 ± 0,30
Injection de 25 mg de potassium	5,00 ± 0,15	6,20 ± 0,40
Injection de 30 mg de potassium	5,90 ± 0,25	7,80 ± 0,50

Dans le premier cas, l'intervention des corticoïdes maternels se situerait au niveau du placenta dont ils modifieraient le fonctionnement, entraînant une souffrance des tissus fœtaux; ceux-ci comme dans le cas de l'anoxie, libéreraient du potassium dans le milieu intérieur, d'où hyperkaliémie.

Dans le second cas, le potassium qui quitte le compartiment extracellulaire de l'adulte et pénètre dans les tissus chez la Ratte non gestante, se répartirait entre les tissus maternels et le fœtus, si la femelle est gestante. Les corticoïdes

maternels activeraient le passage de l'ion potassium à travers le placenta vers le fœtus, comme ils accélèrent sa pénétration dans les cellules.

Quelle que soit l'hypothèse retenue, la possibilité de créer une différence de concentration de potassium de part et d'autre du placenta demeure.

c) ***Évolution de la kaliémie chez le fœtus au cours du développement.***

Les variations éventuelles de la kaliémie fœtale, au cours de la gestation ont été peu étudiées. Les seuls résultats publiés, à notre connaissance, se rapportent à la Brebis gestante et à ses agneaux : HALLMAN et KARVONEN (1949) ont étudié les concentrations plasmatiques du sodium et du potassium simultanément, chez 5 femelles et leurs fœtus entre le 62e et le 125e jour; KAISER et CUMMINGS (1958*a*) ont dosé ces mêmes électrolytes dans le plasma de Brebis et de leurs fœtus à intervalles réguliers dans la seconde moitié de la gestation. Ces auteurs constatent une élévation progressive de la teneur du plasma en sodium et en potassium durant cette période, aussi bien chez le fœtus que chez la mère; la kaliémie

TABLEAU XIII

ÉVOLUTIONS DES KALIÉMIES MATERNELLE ET FŒTALE, AU COURS DES DERNIERS JOURS DE LA GESTATION

DATE DE LA GESTATION	ANESTHÉSIE AU PENTOBARBITAL	
	Kaliémie maternelle en mEq/l ± *s*	Kaliémie fœtale en mEq/l ± *s*
18 jours 1/2	4,30 ± 0,15	10,00 ± 0,27
19 jours 1/2	4,25 ± 0,18	9,20 ± 0,20
19 jours 3/4	4,50 ± 0,18	6,10 ± 0,25
20 jours 1/2	4,60 ± 0,15	6,25 ± 0,20
21 jours 1/2	4,90 ± 0,15	4,30 ± 0,25
DATE DE LA GESTATION	ANESTHÉSIE A L'ÉTHER	
	Kaliémie maternelle en mEq/l ± *s*	Kaliémie fœtale en mEq/l ± *s*
18 jours 1/2	3,90 ± 0,20	10,50 ± 0,30
19 jours 1/2	4,10 ± 0,25	9,80 ± 0,25
19 jours 3/4	4,20 ± 0,25	6,50 ± 0,30
20 jours 1/2	4,00 ± 0,15	6,50 ± 0,20
21 jours 1/2	4,10 ± 0,20	5,20 ± 0,25

fœtale devient supérieure à la kaliémie maternelle dans le dernier quart de la grossesse. La même évolution de la kaliémie du fœtus existe chez la Chèvre (KAISER et CUMMINGS, 1958). Il n'existe pas, à notre connaissance de travaux similaires chez le Rat.

Nous avons mesuré la concentration du potassium plasmatique chez des Rattes pleines et chez leurs fœtus à 18 jours et demi, 19 jours et demi, 19 jours

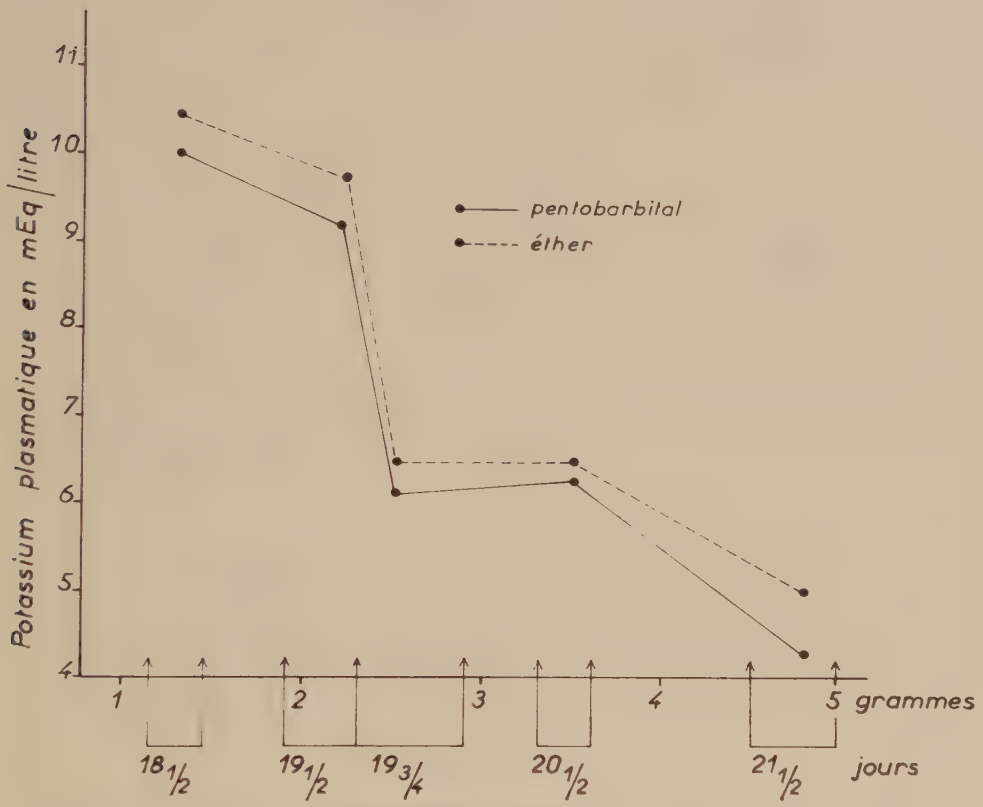

FIG. 9. — Variations de la kaliémie fœtale en fonction du poids du fœtus (et de son âge).

trois quarts, 20 jours et demi et 21 jours et demi de gestation. A chaque stade étudié, les animaux ont été anesthésiés, les uns au pentobarbital, les autres à l'éther. Le sang a toujours été prélevé sur les fœtus reliés à leur placenta *in situ*.

La kaliémie des fœtus de mère anesthésiée au pentobarbital est inférieure à celle des fœtus de mère anesthésiée à l'éther à tous les stades de la gestation entre 18 jours et demi et 21 jours et demi; cependant les courbes représentant l'évolution de la kaliémie fœtale en fonction du temps sont parallèles, quel que soit l'anesthésique administré à la mère (tabl. XIII et fig. 9); la kaliémie fœtale qui est environ le double de celle de l'adulte à 18 jours et demi et 19 jours et demi s'abaisse brusquement dans le courant du 20e jour; le 22e jour elle est

légèrement inférieure ou supérieure à la kaliémie de la mère selon que celle-ci a reçu du pentobarbital ou de l'éther.

La diminution de la concentration du potassium plasmatique, chez le fœtus, intervient le 20e jour de la gestation, entre 10 heures et 16 heures. Il se produit donc en 6 heures un phénomène physiologique qui abaisse brutalement la kaliémie fœtale. Or Jost (1960) envisage la possibilité que certaines glandes endocrines fœtales connaissent une période de forte activité à un moment de la vie prénatale et Jost et collaborateurs (1960) situent cette période critique de la surrénale fœtale vers le 20e jour de gestation chez le Rat.

Si de profondes modifications du métabolisme électrolytique apparaissent chez le fœtus au moment même où sa surrénale devient fonctionnelle, il est douteux qu'il s'agisse d'une coïncidence; chez l'adulte, cet organe est en grande partie responsable du maintien de l'équilibre minéral et le transfert du potassium au niveau du placenta semble fortement influencé par le taux des corticostéroïdes maternels circulants.

Pour déterminer si les surrénales fœtales interviennent dans la régulation de la kaliémie, nous avons prévenu l'éveil de ces glandes en pratiquant la décapitation *in utero*.

Effet de la décapitation du fœtus. — La décapitation du fœtus *in utero* a été réalisée suivant la technique décrite par Jost (1947). Elle eut lieu à 16, 17, ou 18 jours.

Quel que soit le stade de la gestation auquel la décapitation ait été pratiquée, la kaliémie des fœtus décapités est à 21 jours et demi supérieure à celle des fœtus témoins d'une même portée (tabl. XI). Tout se passe comme si l'arrêt du développement des surrénales du fœtus maintenait la kaliémie à un niveau élevé. Il est certain que la décapitation apporte des perturbations autres que l'atrophie surrénalienne; mais l'hypothèse la plus vraisemblable est celle qui consiste à admettre que la kaliémie du fœtus n'évolue plus vers les valeurs de celle de l'adulte quand la surrénale fœtale ne sécrète pas.

B. — La natrémie

1° *Valeur de la natrémie du fœtus à terme.*

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre que la concentration en sodium du plasma fœtal n'est jamais statistiquement différente de celle du plasma maternel, dans les diverses espèces animales étudiées. Chez la Ratte à terme, la natrémie du fœtus est très proche de celle de la mère (Christianson et coll., 1957; Adolph et coll., 1963). La surrénalectomie de la femelle gestante fait apparaître une hyponatrémie chez la mère et chez les fœtus (Christianson et Chester Jones, 1957; Wagner et coll., 1963). L'injection intraveineuse de NaCl à la mère produit une surcharge saline qui se traduit par une augmentation de la concentration du sodium aussi bien dans le plasma fœtal que dans le plasma maternel; l'équilibre s'établit de part et d'autre du placenta (Adolph et coll., 1963).

L'anesthésie à l'éther ou au pentobarbital ne modifie pas la natrémie de la femelle gestante à terme (tabl. IX). Sa valeur est sensiblement la même que celle observée chez l'animal non gestant (tabl. I). Rappelons que selon CHRISTIANSON et coll. (1957), la gestation élève la teneur du plasma en sodium, tandis que les travaux de LICHTON (1961) indiquent le contraire.

Quel que soit l'anesthésique que nous ayons utilisé (éther ou pentobarbital), la natrémie du fœtus est très proche de celle de sa mère (tabl. IX).

La surrénalectomie de la mère pratiquée le 15e jour de la gestation permet de confirmer les résultats déjà publiés (CHRISTIANSON et CHESTER JONES, 1957; WAGNER et coll., 1963) : la femelle et ses fœtus sont en hyponatrémie et les différences de concentration du sodium plasmatique ne sont pas statistiquement différentes entre la mère et le fœtus (tabl. IX).

L'injection intraveineuse d'ACTH à la femelle à terme, ne modifie pas sa natrémie ni celle de ses fœtus (tabl. X).

Dans les conditions physiologiques, la concentration du sodium plasmatique est la même chez la mère et chez ses fœtus. Les conditions expérimentales qui ne modifient pas la natrémie maternelle (agression par éther, injection d'ACTH) laissent inchangée la natrémie fœtale; celles qui abaissent la natrémie de la mère (surrénalectomie) abaissent celle du fœtus; celles qui élèvent la natrémie de la femelle gestante (injection de chlorure de sodium, privation de boisson) élèvent celle des fœtus. La teneur en sodium du plasma fœtal suit fidèlement celle de la mère.

2° *Évolution de la natrémie chez le fœtus.*

L'étude systématique de l'évolution de la natrémie du fœtus a fait l'objet d'un petit nombre de publications. Chez la Brebis gestante, HALMAN et collaborateurs (1949) et KAISER et collaborateurs (1958) ont constaté une élévation progressive de la teneur en sodium du plasma de la femelle et des fœtus dans la seconde moitié de la gestation. Chez le Rat, nous n'avons trouvé que des indications fragmentaires. Certains auteurs mélangent le plasma des fœtus d'âges

TABLEAU XIV

ÉVOLUTION DES NATRÉMIES MATERNELLE ET FŒTALE, AU COURS DES DERNIERS JOURS DE LA GESTATION (ANESTHÉSIE AU PENTOBARBITAL)

DATE DE LA GESTATION	NATRÉMIE MATERNELLE en mEq/l ± s	NATRÉMIE FŒTALE en mEq/l ± s
18 jours 1/2.	132,40 ± 5,20	134,25 ± 4,90
19 jours 1/2.	132,25 ± 5,30	139,10 ± 5,20
20 jours 1/2.	134,70 ± 4,80	136,50 ± 5,10
21 jours 1/2.	136,20 ± 5,00	138,30 ± 4,80

différents pour doser le sodium plasmatique (Adolph et coll., 1963); d'autres étudient un stade particulier : le 19e jour de gestation (Wagner et coll., 1963) ou le 22e jour (Christianson et coll., 1957). De ces divers résultats, il semble possible de conclure que la natrémie du fœtus reste à peu près constante au cours des derniers jours de la gestation.

Nous avons dosé le sodium dans le plasma de fœtus d'âges différents entre 18 jours et demi et 21 jours et demi; nous avons mesuré la natrémie des mères de chaque portée. Il n'apparaît pas de différence statistiquement significative entre les valeurs obtenues aux différents stades (tabl. XIV).

La décapitation du fœtus ne modifie pas sa natrémie si on la compare à celle des fœtus témoins.

Conclusion

Ainsi donc, chez le Rat, au moment du terme, les natrémies fœtale et maternelle sont très voisines et les kaliémies sont sensiblement égales. Une telle observation pourrait suggérer que le placenta se comporte comme une membrane perméable aux ions sodium et potassium et que le passage de ces électrolytes s'opère par une simple diffusion.

En ce qui concerne la natrémie, il semble que cette constatation soit vérifiée, puisque ni la surrénalectomie de la mère, ni l'injection d'ACTH, ni l'inhalation d'éther ne sont capables de faire apparaître une différence significative entre les taux plasmatiques de sodium maternel et fœtal. Ces résultats confirment ceux obtenus après surrénalectomie qui abaisse parallèlement les natrémies maternelle et fœtale (Christianson et coll., 1957; Wagner et coll., 1963), ou après privation de boisson qui au contraire augmente la concentration du sodium dans le plasma de la mère et dans celui du fœtus (Winkler et coll., 1961). Il semble qu'il y ait une relation directe entre les taux plasmatiques du sodium de part et d'autre du placenta. Chez le Rat, celui-ci est hémochorial et Flexner et Pohl (1941*a* et *b*) ont montré que chez les espèces possédant ce type de placenta, le ^{24}Na injecté à la mère, vient en équilibre à 90 p. 100, plus rapidement que chez le Chat et la Chèvre qui ont une placentation respectivement endothéliochoriale et syndesmochoriale.

En ce qui concerne le potassium, il n'est pas possible de considérer sa traversée placentaire comme une simple diffusion; en effet, chez le fœtus avant le stade de 19 jours, la kaliémie est environ le double de celle de la mère. Or, la croissance fœtale se poursuit : il passe donc du potassium contre un gradient de concentration.

Il en est de même lorsque au 22e jour, l'anesthésie de la mère à l'éther provoque simultanément une élévation de la kaliémie fœtale et une chute de la kaliémie maternelle, créant ainsi une forte différence de concentration en potassium de part et d'autre du placenta.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

L'étude du fœtus chez les Mammifères a toujours mis l'expérimentateur dans l'obligation d'imposer à la femelle gestante des conditions physiologiques anormales, ce qui entraîne automatiquement la mise en jeu des mécanismes de défense propres à l'adulte.

Le contact entre le fœtus et la mère étant de nature essentiellement vasculaire, seuls les facteurs qui modifient la composition du plasma maternel seront susceptibles d'affecter le fœtus; il s'agit en particulier des sécrétions hypophysaires et surrénaliennes qui accompagnent toute agression somatique ou émotionnelle. Dans le cas particulier de l'analyse de la composition électrolytique du fœtus, l'importance de ces sécrétions hormonales est capitale. C'est pourquoi nous avons recueilli des renseignements sur les modifications apportées par une agression à la composition du plasma de l'adulte, puis sur le retentissement de ces modifications sur la composition du plasma fœtal. Nous avons enfin cherché si le fœtus au cours de sa croissance présentait des variations de sa composition en électrolytes et s'il intervenait dans leur déterminisme.

A. — **Résultats fournis par l'étude de l'adulte non gestant**

Une des manifestations immédiates de l'agression sur la composition électrolytique du plasma est l'hypokaliémie. Cette diminution du taux du potassium plasmatique est très rapide : elle se manifeste en quelques minutes; son intensité semble proportionnelle à celle de l'agression. Il s'agit d'une réaction de défense non spécifique.

Nous avons, en effet démontré que la réduction de la concentration du plasma en potassium était étroitement liée à la sécrétion des hormones de l'hypophyse et des surrénales.

L'hypokaliémie est contemporaine d'une sécrétion d'ACTH, d'une chute d'acide ascorbique surrénalien et d'une sécrétion accrue de corticostéroïdes.

Pour s'accomplir, ce phénomène requiert l'intégrité des surrénales et du complexe hypothalamo-neuro-hypophysaire. La surrénalectomie empêche l'apparition de l'hypokaliémie, quelle que soit la nature de l'agresseur.

L'emploi d'inhibiteurs de la transmission synaptique, au niveau du tronc cérébral, ne permet plus au stimulus agressif d'abaisser la kaliémie; suivant la nature de l'inhibiteur, on peut distinguer au moins 2 types d'agression :

1° L'inhalation d'éther déclencherait la sécrétion hypophysaire par stimulation des synapses réticulaires; elle devient inefficace après administration de

pentobarbital; il semble y avoir compétition entre les anesthésiques au niveau des mêmes articulations neuroniques de caractère adrénergique. Nous avons également envisagé la possibilité que l'éther soit à la fois un agresseur émotionnel et un agresseur somatique, libérant successivement l'ACTH posthypophysaire et l'ACTH antéhypophysaire.

2° Les traumatismes chirurgicaux provoquent la libération des hormones hypophysaires. Les stimulations périphériques faibles, emprunteraient la voie sensorielle médullaire, puis la chaîne polysynaptique de la formation réticulée; elles seraient arrêtées à ce niveau par le pentobarbital; les fortes stimulations mettraient en jeu la voie spécifique oligosynaptique du lemniscus et gagneraient le noyau postéro-latéral de l'hypothalamus. Ces messages sont arrêtés par l'administration de morphine au niveau lemniscal ou thalamique, peut-être en raison de la nature cholinergique des synapses de ces centres.

L'injection intraveineuse d'ACTH produit une hypokaliémie intense. De même, l'injection d'hémisuccinate d'hydrocortisone lyophylisé entraîne une hypokaliémie; cependant, celle-ci, est moins accentuée que celle obtenue avec l'ACTH; peut-être la synergie ACTH-corticoïdes est-elle nécessaire, peut-être faut-il chercher la raison de cette différence dans le fait que l'hydrocortisone n'est pas l'hormone naturelle. L'inefficacité des minéralo-corticoïdes vient renforcer l'idée que la distinction des stéroïdes surrénaliens en minéralo- et gluco-corticoïdes est purement formelle. En fait, les corticoïdes appelés minéralo-corticoïdes régleraient l'excrétion rénale du sodium et du potassium de telle sorte que le taux plasmatique de ces électrolytes permette le maintien d'un taux normal dans les tissus par le simple jeu des échanges transmembranaires (pompes à Na et à K). La sécrétion de ces hormones est réglée directement par les variations des concentrations plasmatiques des ions. Dans les cas d'urgence, comme une agression qui met en péril la vie de l'organisme, sont libérés les corticoïdes appelés glucocorticoïdes, véritables hormones de l'adaptation; leur action tend à protéger les cellules, quitte à perturber la composition du milieu intérieur. Leur sécrétion peut être déclenchée soit par un stimulus interne (maladie), soit par un stimulus externe (agression somatique ou émotionnelle). L'action des glucocorticoïdes ne s'exerce pas au niveau du rein car l'élimination urinaire ne peut rendre compte de la disparition du potassium qui a quitté le compartiment extracellulaire. Ces hormones déplacent vraisemblablement l'ion potassium vers les cellules.

B. — **Résultats fournis par l'étude de la femelle en fin de gestation**

La femelle gestante se comporte différemment de la femelle en cycle œstral normal. L'inhalation d'éther provoque une hypokaliémie moins profonde chez l'animal gestant; peut-être la surrénale est-elle moins sensible, comme semblent le confirmer les injections d'ACTH. L'intervention chirurgicale, non seulement ne produit pas de chute du potassium plasmatique comme chez l'animal non

gestant, mais au contraire une légère hyperkaliémie. La femelle, en fin de gestation, se comporte comme un animal dont les synapses thalamo-hypothalamiques sont bloquées. Peut-être la responsabilité de cet état particulier est-elle imputable à l'équilibre hormonal imposé par la gestation et dominé par les sécrétions placentaires et ovariennes. C'est ce que nous avons tenté de vérifier en étudiant des femelles en lactation.

C. — Résultats obtenus chez des femelles en lactation ou injectées d'hormones ovariennes

Un traumatisme chirurgical n'entraîne pas, chez la femelle qui allaite, d'hypokaliémie. Sur ce point, elle se comporte comme une femelle en fin de gestation. On peut donc éliminer le rôle du placenta puisque cet organe endocrine n'existe plus chez la femelle en lactation. Il demeurait possible que l'imprégnation des centres supérieurs par les hormones du corps jaune, soit responsable de l'interruption de l'arc réflexe neuro-endocrinien qui permet au stimulus de déclencher l'hypokaliémie. Nous avons tenté, par des injections quotidiennes d'œstradiol et de progestérone, de reproduire cette imprégnation, mais les animaux se sont comportés face à l'agression comme des animaux en cycle œstrien. Devant cet échec, nous avons pensé qu'il fallait admettre une certaine incompatibilité au niveau hypothalamique entre la production de C.R.F. et celle d'ocytocine qui survient au moment du déclenchement de la progestation, de l'accouchement et de l'allaitement par mise en jeu d'autres réflexes neuro-endocriniens.

D. — Résultats obtenus chez le fœtus

On assiste chez le fœtus à une évolution de la teneur en potassium du liquide extracellulaire. Les valeurs de la concentration de cet ion, élevées avant le 19e jour de la vie intra-utérine, rejoignent celles de l'adulte au moment de la naissance. La décapitation du fœtus arrête cette évolution, ce qui prouve que la régulation de l'équilibre du potassium fœtal ne dépend pas totalement de la mère.

Cependant une agression comme l'inhalation d'éther ou une injection d'ACTH déclenche simultanément une hyperkaliémie fœtale et une hypokaliémie maternelle.

La surrénalectomie de la mère prévient ces modifications de la kaliémie chez la mère et le fœtus.

La mère contrôle donc en partie le passage de l'ion K à travers le placenta par ses hormones surrénaliennes.

BIBLIOGRAPHIE

ADOLPH (E. F.) et HOY (P. A.). — Regulation of electrolyte composition of fetal rat plasma. *Amer. J. Physiol.*, 1963, **204**, nº 3, 392.

ARDUINI (A.) et ARDUINI (M. G.). — Effect of drugs and metabolic alterations on brain stem arousal mechanism. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, U.S.A., 1954, **110**, nº 1, 76.

BAKWIN (H.) et RIVKIN (H.). — Comparison of content of potassium in maternal and placental serum. *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1927, **13**, 68.

BARGER (A. C.), BERLIN (R. D.) et TULENKO (J. F.). — Infusion of aldosterone, 9α-fluorohydrocortisone and antidiuretic hormone into the renal artery of normal and adrenalectomized unanesthetized dogs : effect on electrolyte and water excretion. *Endocrinology*, 1958, **62**, 804.

BARKER (J. N.). — Fetal plasma potassium. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1961, **108**, 803.

BATTAGLIA (F.), PRYSTOWSKY (H.), SMISSON (D.), HELLEGERS et BRUNS (P.). — Fetal blood studies. XIII. The effect of the administration of fluids intravenously to mothers upon the concentrations of water and electrolytes in plasma of human fetuses. *Pediatrics*, 1960, **25**, 2.

BAULIEU (E. E.). — Recherches sur la régulation de la sécrétion de l'aldostérone, sur un nouveau minéralo-corticoïde (facteur X de rétention du sodium) et les problèmes physiopathologiques afférents. *Bull. Soc. Méd. Hôp., Paris*, 1958, **34-35-36**, 939.

BEIGELMAN (P. M.), SLUSHER (M. A.), SLATER (G. G.) et ROBERTS (S.). — Effect of anesthetics and collection time on corticosteroid secretion by rat adrenal. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med* (N. Y.), 1956, **93**, 608.

BENSON (G. K.) et FOLLEY (S. J.). — Retardation of mammary involution in the rat by oxytocin. *J. Endocrinol.* (G. B.), 1957, **14**, nº 4, 40.

BLISS (E. L.), MIGEON (C. J.), BRANCH (C. H.) et SAMUELS (L. T.). — Reaction of the adrenal cortex to emotional stress. *Psychosom. Med.*, 1956, **18**, nº 1, 56.

BOWMAN (D. E.) et MUNTWYLER (E.). — Ascorbic acid content of tissues following ether anesthesia. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (N. Y.), 1937, **35**, 557.

BREWER (G.), LARSON (P. S.) et SCHROEDER (A. R.). — On the effect of epinephrine on blood potassium. *Amer. J. Physiol.*, 1939, **126**, 708.

BREWSTER (W. R.), ISAACS (J. P.) et WAINOANDERSEN (T.). — Depressant effect of ether on myocardium of the dog and its modification by reflex release of epinephrine and nor-epinephrine. *Amer. J. Physiol.*, 1953, **175**, nº 3, 399.

BRIGGS (F. N.) et MUNSON (P. L.). — Studies on the mechanism of stimulation of ACTH secretion with the aid of morphine as a blocking agent. *Endocrinology*, 1955, **57**, 205.

BRODISH (A.) et LONG (C. N. H.). — Caracteristics of the adrenal ascorbic acid response to adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the rat. *Endocrinology*, 1960, **66**, 149.

BRUCKE (P.). — Recherches électroencéphalographiques sur les réactions pharmacologiques du paléencéphale. *Actualités pharmacologiques*, 1960, **13** (Masson édit.), 51.

CHRISTIANSON (M.) et JONES (I. C.). — The interrelationships of the adrenal glands of mother and fœtus in the rat. *J. Endocrinol.*, 1957, **15**, 17.

COHEN (A.). — Évolution de la concentration de l'acide ascorbique dans les surrénales d'embryons de Rat, au cours des derniers jours de la gestation. *C. R. Acad. Sci.*, 1958*a*, **246**, 166.

COHEN (A.). — Influence de la décapitation du fœtus de Rat sur la teneur en acide ascorbique de ses surrénales. Action de la corticostimuline. *C. R. Acad. Sci.*, 1958*b*, **246**, 1917.

COHEN (A.). — Action de la corticostimuline sur la teneur en acide ascorbique des surrénales fœtales de Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1958*c*, **152**, 1678.

COHEN (A.). — Teneur en acide ascorbique des surrénales d'embryons de Rats décapités à différents stades de la gestation. *C. R. Acad. Sci.*, 1959, **249**, 2845.

COHEN (A.). — Corrélations entre l'hypophyse et le cortex surrénal chez le fœtus de Rat. Le cortex surrénal du nouveau-né. *Arch. Anat. Micr. Morphol. Exper.*, 1963, **52**, nº 2, 277.

CRAIG (A. B. Jr). — Observations on epinephrine and glucagon induced glycogenolysis and potassium loss in the isolated perfused frog liver. *Amer. J. Physiol.*, 1958, **193**, 425.

DARROW (D. C.), HARRISON (H. E.) et TAFFEL (M.). — Tissue electrolytes in adrenal insufficiency. *J. Biol. Chem.*, 1939, **130**, 487.

DARROW (D. C.) et COOKE (R. E.). — Le rôle du potassium dans la pathogenèse de l'alcalose métabolique. *Sem. Hôp. Paris* (*Ann. Pédiat.*), 1954, nº 56-57/3, 3175, 159.

DARROW (D. C.) et HELLERSTEIN (S.). — Interprétation of certain changes in body water and electrolytes. *Physiol. Rev.*, 1958, **38**, 114.

DESCLIN (L.). — A propos du mécanisme d'action des œstrogènes sur le lobe antérieur de l'hypophyse, chez le Rat. *Ann. Endocrinol.*, 1950, **11**, nº 6, 656.

DESCLIN (L.). — Hypothalamus et libération d'hormone lutéotrophique. Expériences de greffe hypophysaire chez le Rat hypophysectomisé. Action lutéotrophique de l'ocytocine. *Ann. Endocrinol.*, 1956, **17**, nº 4, 586.

D'SILVA (J. L.). — Action of adrenaline on the serum potassium. *J. Physiol.* (*London*), 1937, **90**, 303.

DUKES (H. H.). — Physiology of domestic animals, 1943, 5th ed., p. 45 (Ithaca N. Y. Comstock).
EDELSTEIN (F.) et YLPPO (A.). — Uebergang der sogen diffusiblen Serumsalze durch die Placenta von der Mutter auf das Kind. *Z. Kinderheilk*, 1921, **27**, 79.
EGDAHL (R. H.). — Adrenal cortical and medullary responses to trauma in dogs with isolated pituitaries. *Endocrinology*, 1960, **66**, 200.
EPSTEIN et MUNSON (P. L.) in WELLS (H. F.), BRIGGS (F. N.) et MUNSON (P. L.). — The inhibitory effect of reserpine on ACTH secretion in response to stressful stimuli. *Endocrinology*, 1956, **59**, 571.
EULER (U. S. Von), GEMZELL (C. A.), LEVI (L.) et STROM (G.). — Cortical and medullary adrenal activity in emotional stress. *Acta Endocrinol.*, 1959, **30**, 567.
FARREL (G. L.), FLEMING (R. B.), RAUSCHKOLB (E. W.), YATSU (F. M.), MCCALLY (M.) et ANDERSON (C. H.). — Steroidogenic properties of purified corticotropins. *Endocrinology*, 1958, **62**, 506.
FELDMAN (S. M. D.) et WAGMAN (I. H.). — The effect of pentobarbital on evoked potentials in brain of Maccaca Mulatta. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1963*b*, **15**, 747.
FLEXNER (L. B.) et POHL (H. A.). — Transfer of radioactive sodium across placenta of guinea pig. *Amer. J. Physiol.*, 1941, **132**, 594.
FLEXNER (L. B.) et POHL (H. A.). — Transfer of radioactive sodium across placenta of white rat. *J. Cell. Comp. Physiol.*, 1941, **18**, 49.
FLUCKIGER (E.). — Weitere Untersuchung über den Electrolytaustausch des Muskels unter Einfluss von Corticoiden. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1955, **13**, C. 11.
FLUCKIGER (E.) et VERZAR (F.). — Die Wirkung von Aldosterone (« Electrocortin ») auf den Natrium-Kalium-und Glykogen-Stoffwechsel des isolierten Muskels. *Experientia*, 1954*a*, **10**, 259.
FLUCKIGER (E.) et VERZAR (F.). — Der Einfluss des Kohlenhydratstoffwechsels auf den Natrium-und-Kaliumaustausch des überlebenden Muskels. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1954*b*, **12**, 50.
FLUCKIGER (E.) et VERZAR (F.). — Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Desoxycorticosteron und Hydrocortison auf die Kohlenhydrat-Natrium-und-Kalium-Stoffwechsel des isolierten Muskels. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1957*a*, **15**, 293.
FLUCKIGER (E.) et VERZAR (F.). — Glycogen-Natrium-und-Kalium-Stoffwechsel des überlebenden Muskels bei sukzessiver der simultaner Wirkung von Corticosteron. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1957*b*, **15**, 304.
FRANKSSON (C.), GEMZELL (C. A.) et EULER (U. S. Von). — Cortical and medullary adrenal activity in surgical and allied conditions. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1954, **14**, nº 6, 608.
FRENCH (J. D.), VERZEANO (M.) et MAGOUN (H. W.). — A neural basis of the anesthetic state. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1953, **69**, 519.
FRIEDMAN (S. M.) et FRIEDMAN (C. L.). — Effect of aldosterone and hydrocortisone on sodium in red cells. *Experientia*, 1958, **14**, 452.
FRIEDMAN (S. M.) et SRETER (F. A.). — Effects of vasopressin on sodium, potassium and water distribution in rat gastrocnemius muscle. *Endocrinology*, 1961, **69**, 386.
FRIEDMAN (S. M.), SRETER (F. A.), NAKASHIMA (M.) et FRIEDMAN (C. L.). — Adrenal cortex and neurohypophyseal deficiency in salt and water homeostasis of rats. *Amer. J. Physiol.*, 1962*a*, **203**, nº 4, 697.
FRIEDMAN (S. M.), SRETER (F. A.), NAKASHIMA (M.) et FRIEDMAN (C. L.). — Pitressin or aldosterone effects in rats with adrenal and neurohypophyseal deficiency. *Amer. J. Physiol.*, 1962*b*, **203**, nº 4, 702.
FRIEDMAN (S. M.), SRETER (F. A.), NAKASHIMA (M.) et FRIEDMAN (C. L.). — Combined effects of pitressin and aldosterone on adrenal and neurohypophyseal deficiency. *Amer. J. Physiol.*, 1962*c*, **203**, nº 4, 709.
GELOSO (J. P.). — Thyroid hormone production and physiology in mammalian fœtuses. *Excerpta Medica International Congress*, Series 83, 1964.
GINSBURG (M.) et HELLER (H.). — Antidiuretic activity in blood obtained from various parts of the cardiovascular system. *J. Endocrinol.*, 1953, **9**, 274.
GIRARD (F.), BINOUX (M.) et FRANCHESCHI (R. M.). — Activité de la corticosurrénale chez le Rat Wistar hypophysectomisé. *Revue française d'études cliniques et biologiques*, 1964, **9**, nº 9, 945.
GIRERD (R. J.). — Études sur l'hypertension artérielle expérimentale. *Thèse Sciences (Lyon)*, 1959.
GRAY (W. D.) et MUNSON (P. L.). — The rapidity of the adrenocorticotropic response of the pituitary to the intraveinous administration of histamine. *Endocrinology*, 1951, **48**, 471.
GREEN (D. M.), REYNOLDS (T. B.) et GIRERD (R. J.). — Mechanism of desoxycorticostero) ne action. Effects on tissue sodium concentration. *Amer. J. Physiol.*, 1955, **181**, 105.
GROSVENOR (C. E.) et TURNER (W. C.). — Assay of lactogenic hormone. *Endocrinology*, 1958, **63**, 535.
GUILLEMIN (R.). — Sur la nature des substances hypothalamiques qui contrôlent la sécrétion des hormones antéhypophysaires. *J. Physiol. (Paris)*, 1963, **55**, 7.
GUILLEMIN (R.), CLAYTON (G. W.), SMITH (J. D.) et LIPSCOMB (H. S.). — Measurement of free corticosteroids in rat plasma : physiological validation of a method. *Endocrinology*, 1958, **63**, 349.
HALLMAN (N.) et KARVONEN (M. J.). — Sodium and potassium in adult and fetal sheep erythrocytes. *Ann. Med. Exp. Biol. Fenniae*, 1949, **27**, 3, 221.
HARTROFT (P. M.) et HARTROFT (W. S.). — Studies on renal juxtaglomerular cells. II. Correlation of the degree of granulation of juxtaglomerular cells with width of the zona glomerula of the adrenal cortex. *J. Exp. Med., U.S.A.*, 1955, **102**, nº 2, 205.
HARTROFT (P. M.) et EDELMAN in MAYER (J. H.) et FUCHS (M.) (Ed.) Edema, Mechanism and Management. A Hahnemann Symposium on Saltand Water Retention, W. B. Saunders Cº, Philadelphia, 1960, 63.
HECHTER (O.) et LESTER (G.). — Cell permeability and hormone action. *Recent Prog. in Hormone Res.*, 1960, **16**, 139.

Hepps (S. A.), Hartman (F. A.) et Brownell (K. A.). — Effect of cortisone and desoxycorticosterone on distribution of radioactive potassium in the adrenalectomized rat. *Amer. J. Physiol.*, 1959, **196**, n° 1, 152.

Herlyn (U.), Geller (H. F.), Berswordt-Wallrabe (I. Von) et Berswordt-Wallrabe (R. Von). — Pituitary lactogenic hormone release during onset of pseudopregnancy in intact rats. *Acta Endocrinol.*, 1965, **48**, 220.

Hilton (J. G.), Scian (L. F.), Westermann (C. D.), Nakano (J.) et Kruesi (O. R.). — Direct stimulation of adrenocortical secretion by synthetic vasopressin in dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N. Y.), 1959, **100**, 523.

Hilton (J. G.), Scian (L. F.), Westermann (C. D.), Nakano (J.) et Kruesi (O. R.). — Vasopressin stimulation of the isolated adrenal glands : nature and mechanism of hydrocortisone secretion. *Endocrinology*, 1960, **67**, 298.

Hofmann (F. G.), Knobil (E.) et Caton (W. L.). — The effect of pregnancy on the excretion of water loads by rats. *Endocrinology*, 1954, **55**, 114.

Howlett (J.) et Browne (J. S. L.). — Studies on water balance in the alarm reaction. *Amer. J. Physiol.*, 1940, **128**, 225.

Ingle (D. J.), Prestrud (M. C.), Li (C. H.) et Evans (H. M.). — The relationship of diet to the effect of adrenocorticotrophic hormone upon urinary nitrogen, glucose and electrolytes. *Endocrinology*, 1947, **41**, 170.

Jacquot (R.). — Recherches sur le contrôle hormonal du glycogène hépatique chez le fœtus de Rat. *J. Physiol.*, 1955, **47**, 857.

Jacquot (R.). — Recherches sur le contrôle endocrinien de l'accumulation du glycogène dans le foie chez le fœtus de Rat. *J. Physiol.*, 1959, **51**, 655.

Jones (E. S.). — An *in vitro* action of desoxycorticosterone on red cell electrolytes. *Experientia*, 1958, **14**, 72.

Jost (A.). — Expériences de décapitation de l'embryon de Lapin. *C. R. Acad. Sci.*, 1947, **225**, 322.

Jost (A.). — Influence de la décapitation sur le développement du tractus génital et des surrénales de l'embryon de Lapin. *C. R. Acad. Sci.*, 1948, **142**, 273.

Jost (A.). — La physiologie de l'hypophyse fœtale. *Biol. Med.*, 1951, **40**, 205.

Jost (A.). — Hormonal factors in the development of the fœtus. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative. *Biology*, 1954, **19**, 167.

Jost (A.). — Physiologie des hormones thyroïdiennes chez les fœtus. Coloquio sobre la Tireoide, edited by Chagas (C.) et Lobo (L. C.), Instituto de Biofisica, Rio de Janeiro, 1961*a*, 81.

Jost (A.). — The role of fetal hormones in prenatal development. *The Harvey Lectures*, 1961*b*, **55**, 201.

Jost (A.) et Hatey (J.). — Influence de la décapitation sur la teneur en glycogène du foie du fœtus de Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 146.

Jost (A.) et Jacquot (R.). — Recherches sur les facteurs endocriniens de la charge en glycogène du foie fœtal chez le Lapin (avec quelques indications sur le glycogène placentaire). *Ann. Endocrinol.*, 1955, **16**, 849.

Jost (A.), Jacquot (R.) et Cohen (A.). — The pituitary control of the fetal adrenal cortex. The human adrenal cortex. E. et S. Livingstone, 1960.

Jost (A.), Morel (F.) et Marois (M.). — Données préliminaires sur la fixation de radio-iode ^{131}I par la thyroïde fœtale du Lapin. *C. R. Soc. Biol.*, 1949, **143**, 142.

Jost (A.), Morel (F.) et Marois (M.). — Nouvelles recherches à l'aide du radio-iode ^{131}I sur la fonction thyroïdienne du fœtus de Lapin décapité. *C. R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 1066.

Kaiser (I. H.) et Cummings (J. N.). — Plasma electrolytes of the pregnant ewe and fœtal lamb. *Amer. J. Physiol.*, 1958*a*, **193**, n° 3, 627.

Kaiser (I. H.) et Cummings (J. N.). — pH, carbon dioxide, oxygen, haemoglobin and plasma electrolytes in blood of pregnant goats and their fetuses. *Amer. J. Physiol.*, 1958*b*, **195**, n° 2, 481.

Kendall (E. C.) et Ingle (D. J.). — The significance of the adrenals for adaptation to mineral metabolism. *Science*, 1937, **86**, 18.

Killiam (K. F.) et Killiam (E. K.). — Reticular formation of the brain. (H. H. Jasper et *al.* Ed.), 1958, p. 111. Little, Brown et C°, Boston.

King (E. E.). — Differential action of anesthetics and interneuron depressants upon E.E.G. arousal and recruitment responses. *J. Pharmacol. Exp. Therap., U.S.A.*, 1956, **116**, n° 4, 404.

Kitay (J. I.). — Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. *Endocrinology*, 1961, **68**, 818.

Kitay (J. I.). — Effects of testosterone on pituitary corticotrophin and adrenal steroid secretion in male and female rats. *Acta Endocrinol.*, 1963, 43 /4, 601.

Kitchell (R. L.) et Wells (L. J.). — Reciprocal relation between the hypophysis and adrenals in fetal rats : effects of unilateral adrenalectomy and of implanted cortisone, D.O.C.A. and sex hormones. *Endocrinology*, 1952, **50**, 83.

Kitchell (R. L.) et Wells (L. J.). — Functioning of the hypophysis and adrenals in the fetal rats : effects of hypophysectomy, adrenalectomy, castration, injected ACTH and implanted sex hormones. *Anat. Rec.*, 1952*b*, **112**, 561.

Larson (P. S.). — On the mechanism of the depression of the serum potassium level by epinephrin. *Amer. J. Physiol.*, 1940, **130**, 562.

Lichton (I. J.). — Salt saving in pregnant rat. *Amer. J. Physiol.*, 1961, **201**, n° 5, 765.

Long (C. N. H.). — *Recent Progr. Hormone Res.*, 1946, **1**, 99.

Longo (V. G.) et Silvestrini (B.). — Contribution à l'étude des rapports entre le potentiel réticulaire évoqué, l'éta td'anesthésie et l'activité électrique centrale. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1958, **10**, 111

McCance (R. A.) et Widdowson (E. M.). — Renal function before birth. *Proceed. Roy. Soc. B.*, 1953, **905**, 141, 488.
McCann (S. M.). — Effect of hypothalamic lesions on the adrenal cortical response to stress in the rat. *Amer. J. Physiol.*, 1953, **175**, nº 1, 13.
McCann (S. M.). — The ACTH-releasing activity of extracts of the posterior lobe of the pituitary *in vivo*. *Endocrinology*, 1957, **60**, 664.
McCann (S. M.) et Brobeck (J. R.). — Evidence for a role of the supraopticohypophyseal system in regulation of adrenocorticotropin secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol.* (N. Y.), 1954, **87**, 218.
McCann (S. M.), Fruit (A.) et Fulford (B. D.). — Studies on the loci of action of cortical hormones in inhibiting the release of adrenocorticotrophin. *Endocrinology*, 1958, **63**, 29.
McCann (S. M.) et Haberland (P.). — Further studies on the regulation of pituitary ACTH in the rats with hypothalamic lesions. *Endocrinology*, 1960, **66**, 217.
McCann (S. M.) et Sydnor (K. L.). — Blood and pituitary adrenocorticotrophin in adrenalectomized rats with hypothalamic lesions. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1954, **87**, 369.
McDougall (E. I.). — The composition of fœtal fluids of sheep a different stages of gestation. *Biochem. J.*, 1949, **45**, nº 4, 397.
Maetz (J.), Jard (S.) et Morel (F.). — Action de l'aldostérone sur le transport actif de sodium de la peau de Grenouille. *C. R. Acad. Sci.*, 1958, **247**, 516.
Maffi (G.) et Bianchi (G.). — Effeti de 9 α-fluoro-prednisolone e di altri steroli sul contenuto in Na, K e glucogeno del diaframma isolato di ratto a riposo. *Arch. Int. Pharmac.*, 1958, **117**, 30.
McKensie. — The influence of morphine and pethidine on somatic evoked responses in the hippocampal formation in the cat. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1964, **17**, 428.
Maniey (J.). — Teneur en potassium du plasma du fœtus de Rat. Influence des conditions de prélèvement du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1959, **153**, 1731.
Maniey (J.). — Variations de la teneur en potassium du plasma du fœtus de Rat au cours des derniers jours de la gestation. *C. R. Soc. Biol.*, 1961, **155**, 1440.
Maniey (J.). — Variations des kaliémies maternelle et fœtale chez le Rat suivant la nature de l'anesthésique administré à la femelle gestante. *C. R. Soc. Biol.*, 1963, **157**, 82.
Maniey (J.). — Agressions et hypokaliémie chez le Rat. I. Rôle de la surrénale dans l'hypokaliémie provoquée par l'éther. *J. Physiol.* (Paris), 1964*a*, **56**, nº 5, 761.
Maniey (J.). — Agressions et hypokaliémie chez le Rat. II. Rôle de l'hypophyse et de la surrénale dans l'hypokaliémie provoquée par une agression non spécifique. *J. Physiol.* (Paris), 1964*b*, **57**, nº 4, 447.
Maniey (J.). — Action de la surrénalectomie maternelle sur la teneur en électrolytes du plasma du fœtus de Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1965*a* (sous presse).
Maniey (J.). — Action de l'injection d'hormone corticostimulante à la Ratte gestante sur la teneur en électrolytes du plasma des fœtus. *C. R. Soc. Biol.*, 1965*b* (sous presse).
Marenzi (A. D.) et Gersman (R.). — Adrénaline et potassium sanguin. *C. R. Soc. Biol.*, 1937, **124**, 382.
Martini (L.), Pecile (A.), Saito (S.) et Tani (F.). — The effect of midbrain transection on ACTH release. *Endocrinology*, 1960, **66**, 501.
Marx (A. J.) et Deane (H. W.). — Histophysiologic changes in the kidney and adrenal cortex in rats on a low-sodium diet. *Endocrinology*, 1963, **73**, 317.
Meunier (J. M.). — Corticosurrénale et activité mammaire. Étude expérimentale chez le Rat. *Arch. Sci. Physiol.*, 1962, **16**, 1.
Miahle-Voloss (C.). — Post-hypophyse et activité corticotrope. *Acta Endocrinol.*, 1958, **28**, suppl. 35, 1.
Mirsky (A. I.), Stein (M.) et Paulisch (G.). — The secretion of an antidiuretic substance into the circulation of adrenalectomized and hypophysectomized rats exposed to noxious stimuli. *Endocrinology*, 1954, **55**, 28.
Mirsky (A. I.), Stein (M.) et Paulisch (G.). — The secretion of an antidiuretic substance into the circulation of rats exposed to noxious stimuli. *Endocrinology*, 1953, **54**, 491.
Morel (F.). — Rôle et actions physiologiques des minéralo-corticoïdes. IV Réunion d'Endocrinologie, 1958, 47.
Munson (P. L.) et Briggs (N. F.). — The mechanism of stimulation of ACTH secretion. *Recent Progr. Hormone Res.*, 1955, **11**, 83, 107.
Nelson (H.), Don, Egdahl (R. H.) et Hume (D. M.). — Corticosteroid secretion in the adrenal vein of the non stressed dog exposed to cold. *Endocrinology*, 1956, **58**, 309.
O'Brien (L.) et Conway (E. J.). — The effect of desoxycorticosterone acetate and cortisone on the active uptake of K and excretion of Na from red corpuscules of the rat. *Biochem J.*, 1956, **64**, 42.
Ohler (E. A.) et Sevy (R. W.). — Inhibition of stress induced adrenal ascorbic acid depletion by morphine dibenzyline and adrenal cortex extract. *Endocrinology*, 1956, **59**, 347.
Pasteels (J. L.). — Recherches morphologiques et expérimentales sur la sécrétion de prolactine. *Arch. Biol. Belg.*, 1963, **74**, nº 4, 439.
Persky (H.), Grosz (H. J.), Norton (J. A.) et McMarty (M.). — Effect of hypnotically-induced anxiety on the plasma hydrocortisone level of normal subjects. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1959, **19**, 700.
Picon (L. O.). — Action de l'hypophyse et des surrénales maternelles sur le poids des surrénales du fœtus de Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1958, **152**, 1469.
Picon (L. O.). — Influence de l'hyperfonctionnement des surrénales maternelles sur le développement des surrénales fœtales chez le Rat. *C. R. Soc. Biol.*, 1957, **151**, 1104.
Plentl (A. A.) et Gray (M. J.). — Total body water, sodium space and total exchangeable sodium in normal and toxemic pregnant women. *Amer. J. Obst. Gynecol.*, 1959, **78**, nº 3, 472.

RAYNAUD (A.) et FRILLEY (M.). — Développement intra-utérin des embryons de Souris dont les ébauches de l'hypophyse ont été détruites au moyen de rayons X au 13e jour de la gestation. Développement des capsules surrénales. *C. R. Acad. Sci.*, 1950, **230**, 331.

RELUP (C). — Corticotrophin release in intact rats following subcutaneous and intraperitoneal injections. *Acta Endocrinol.*, 1961, **36**, 409.

RERUP (C.) et HEDNER (P.). — The effect of pentobarbital (Nembutal, Mebumal N. F. N.) ou corticotrophin release in the rat. *Acta Endocrinol.*, 1962, **39**, 518.

RICHARDS (J. B.) et EGDAHL (R. H.). — Effect of acute hyperthermia on adrenal 17-hydroxycorticosteroid secretion in dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1956, **186**, 435.

ROCHEFORT (G. J.), ROSENBERGER (J.) et SAFFRAN (M.). — Depletion of pituitary corticotrophin by various stresses and by neurohypophysial preparations. *J. Physiol.* (London), 1959, **146**, 105.

ROYCE (P. C.) et SAYERS (G.). — Blood ACTH : effects of ether, pentobarbital, epinephrine and pain. *Endocrinology*, 1958, **63**, 794.

SANDBERG (A. A.), NELSON (D. H.), PALMER (J. G.), SAMUELS (L. T.) et TYLER (L. T.). — The effects of epinephrine on the metabolism of 17-hydroxycorticosteroids in the human. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1953, **13**, nº 6, 629.

SAYERS (G.). — Factors influencing the level of ACTH in the blood. *Ciba Symp. Endocr.*, 1957, **11**, 138,

SELYE (H.). — Recent advances in the study of the alarm reaction. XVI Internat. Physiol. Kong. Zurich. 1938.

SELYE (H.). — The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1946, **6**, 117.

SELYE (H.). — A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 1936, **138**, 32.

SELYE (H.). — Textbook of endocrinology. *Acta Endocrinol*, Montréal, 2nd edition, 1949.

SILVESTRINI (B.) et LONGO (V. G.). — Selective activity of morphine on the E.E.G. arousal reaction to paniful stimuli. *Experientia*, 1956, **12**, 436.

SMELIK (P. G.). — Mechanism of hypophysial response to psychic stress. *Acta Endocrinol*, 1960, **33**, 437.

SOULAIRAC (A.), TALAIRACH (J.), SCHAUB (Cl.), BANCAUD (J.). — Effet de la stimulation des noyaux amygdaliens chez l'homme sur les variations du potassium intra- et extracellulaire. *Ann. Endocrinol.*, 1962, **23**, nº 6, 719.

SPRAGUE (R. G.) et POWER (M. H.). — Metabolic effects of cortisone and ACTH in cases of rheumatoid arthritis. Proc. of first Clin. ACTH Conference. J. R. MOTE (Ed.) Blakiston, Philadelphia, 1950*a*, p. 363.

SPRAGUE (R. G.), POWER (M. H.), MASON (H. L.), ALBERT (A.), MATHIESON (D. R.), HENCH (P. S.), KENDALL (E. C.), SLOCUMB (C. H.) et POLLEY (H. F.). — Observations on the physiologic effect of cortisone and ACTH, in man. *Arch. Int. Med.*, 1950*b*, **85**, 199.

STEWART (E. L.) et WELT (L. G.). — Protection of the fetus in experimental potassium depletion. *Amer. J. Physiol.*, 1961, **200**, 824.

SUZUKI (T.), YAMASHITA (K.) et MITAMURA (T.). — Effect of ether anesthesia on 17-hydroxycorticosteroid secretion in dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1959, **197**, nº 6, 1261.

SUZUKI (T.), YAMASHITA (K.), KAMO (M.) et HIRAI (K.). — Effect of sodium pentobarbital and sodium hexobarbital anesthesia on the adrenal 17-hydroxycorticosteroid secretion rate in the dog. *Endocrinology*, 1962, **70**, 71.

SWINGLE (W. W.), DAVANZO (J. P.), GLENISTER (D.), CROSSFIELD (H. C.) et WAGLE (G.). — Role of gluco-and mineralo-corticoids in salt and water metabolism of adrenalectomized dogs. *Amer. J. Physiol.*, 1959, **196**, 283.

SYDNOR (K. L.) et SAYERS (G.). — Blood and pituitary ACTH, in intact and adrenalectomized rats after stress. *Endocrinology*, 1954, **55**, 621.

VERZAR (F.) et SOMOGYI (J. C.). — Die Wirkung von Adrenalin and plasma Kalium und Blutzucker beim normalen und adrenalektomierten Tier. *Pflüg. Arch.*, 1942, **245**, 398.

VERNEY (E. B.). — The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. Royal Soc., London*, 1947, **135**, 25.

WAGNER (L.), WINKLER (H.) et GOETZE (E.). — Einfluss der Adrenalektomie auf Natrium-und-Kaliumkonzentration in mütterlichem und fœtalem Plasma und Fruchtwasser trächtiger Ratten. *Acta Biol. med. germ.*, 1963, **10**, 113.

WALTNER (K. Jr) et CSERNOVSKY (M.). — Acute effects of ACTH, cortisol, prednisolone and dexamethasone on electrolyte and water contents of the red blood cells. *Med. Exp.*, 1959, **1**, 117.

WELLS (L. J.). — Progress of studies designed to determine woheter the fetal hypophysis produces hormones that influence development. *Anat. Rec.*, 1947, **97**, 409.

WELLS (L. J.). — Some experimental evidence of production of adrenocorticotrophin by fetal hypophysis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, **68**, 487.

WELLS (H.), BRIGGS (F. N.) et MUNSON (P. L.). — The inhibitory effect of reserpine on ACTH secretion in response to stressful stimuli. *Endocrinology*, 1956, **59**, 571.

WIDDOWSON (E. M.) et MCCANCE (R. A.). — The effect of development on the composition of the serum and extracellular fluids. *Clin. Sci.* (G.-B.), 1956, **15**, nº 3, 361.

WIED (D. DE), BOUMAN (P. R.) et SMELIK (P. G.). — The effect of a lipid extract from the posterior hypothalamus and of pitressin on the release of ACTH from the pituitary gland. *Endocrinology*, 1958, **62**, 605.

WINKLER (H.), GOETZE (E.) et MEINERZHAGEN (K.). — Der Einfluss einer Durstexisiccose trächtiger Ratten und Meerschweinchen auf Wasser-und Mineralhaushalt und Lebensfähigkeit der Embryonen. *Acta Biol. Med. Germ.*, 1961, **7**, 349.

WINKLER (H.), THEIL (S.) et GOETZE (E.). — Veränderungen im fœtalen Serum und Fruchtwasser nach Natrium-und Kaliumbelastung sowie peritonealer Dialyse mit hypotonischen NaCl-Lösung bei trächtigen Ratten. *Acta Biol. Med. Germ.*, 1962, **9**, 39.

WOODS (L. F.), RICHARDSON (J. A.), RICHARDSON (A. K.) et BOZEMAN (R. F.). — Plasma concentrations of epinephrine and arterenol following the actions of various agents of the adrenals. *J. Pharmacol., Exp. Therap., U.S.A.*, 1956, **116**, nº 3, 351.

YOUNG (I. M.). — CO^2 tension across placental barrier and acid-base relationship between fetus and mother in rabbit. *Amer. J. Physiol.*, 1952, **170**, 434.

ZEILMAKER (G. H.). — Experimental studies on the regulation of corpus luteum fonction in castrated male rats bearing a transplanted ovary. *Acta Endocrinol.*, 1963, **43**/2, 246.

Le Directeur de la Publication: Georges MASSON.

Dépôt légal 1968 - 1er trimestre - MASSON et Cie, éditeurs, Paris - C.P.P.P. Nº 20.486

Imprimé par l'Imprimerie Alençonnaise, B. P. 57, 61-Alençon, France — 41.320
Dépôt légal 1968 - 1er trimestre - Nº d'ordre : 8.039

Printed in France.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté :

DONNÉES RÉCENTES SUR LA PERMÉABILITÉ DU PLACENTA AUX PRINCIPAUX CONSTITUANTS DU PLASMA

Vu et approuvé :
Paris, le 26 mars 1966
Le Doyen de la Faculté des Sciences
M. ZAMANSKY.

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE.